

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ МОЗ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ НАМН УКРАЇНИ»  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА  
ТРАНСФУЗИОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»  
АСОЦІАЦІЯ ДОПОМОГИ ІНВАЛІДАМ ТА ПАЦІЄНТАМ З ХРОНІЧНИМИ  
ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

## **ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ**

**Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах**

### Робоча група з адаптації клінічної настанови

- Седаков І.Є. головний лікар Донецького обласного протипухлинного центру, професор кафедри онкології Донецького національного медичного університету імені М.Горького, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526 – к), заступник голови робочої групи з клінічних питань до 29.05.2014;
- Ліщишина О.М. директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н., старший науковий співробітник;
- Алексик О.М. старший науковий співробітник науково-дослідного відділення ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку МОЗ України;
- Веселова Т.В. асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
- Каднікова Т.В. завідувач відділення онкогематології Національного інституту раку МОЗ України;
- Клименко С.В. завідувач відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», професор кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д.м.н, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія» (згідно з наказом МОЗ України від 25.03.2015 № 83-к);
- Крячок І.А. заступник директора з організаційно-наукової роботи, науковий керівник відділення консервативних методів лікування Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.;
- Кущевий Е.В. лікар відділення онкогематології Національного інституту раку МОЗ України;
- Лук'янець О.В. лікар-гематолог обласного лікувально-діагностичного гематологічного центру Черкаського обласного онкологічного диспансеру, головний позаштатний гематолог Головного управління охорони здоров'я Черкаської обласної державної адміністрації;
- Матюха Л.Ф. завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н.,

професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);

- Новосад О.І. науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку МОЗ України;
- Осинський Д.С. заступник головного лікаря з амбулаторно-поліклінічної роботи Київської міської онкологічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Онкологія», к.м.н.;
- Парамонов В.В. головний лікар Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
- Пастушенко Я.В. лікар відділення онкогематології Національного інституту раку МОЗ України;
- Пилипенко Г.В. завідувач гематологічного центру Комунального закладу «Черкаський обласний онкологічний диспансер»;
- Сівкович С.О. головний науковий співробітник відділення захворювань системи крові Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Гематологія»;
- Степанішина Я.А. лікар відділення онкогематології Національного інституту раку МОЗ України;
- Ткаченко М.М. професор кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Радіологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526 – к);
- Титоренко І.Б. старший науковий співробітник науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку, к.м.н.;
- Філоненко К.С. молодший науковий співробітник науково-дослідного відділення ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку МОЗ України.;
- Чешук В.Є. професор кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Онкологія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2015 № 196-к);

Юрчишина В.І. Голова правління Асоціації допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями.

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Горох Є.Л. начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.техн.н.;

Мельник Є.О. начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Шилкіна О.О. начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



### **Рецензенти**

Видиборець С.В. завідувач кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор;

Дягіль І.С. завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», д.м.н.;

Масляк З.В. завідувач відділення гематології Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» НАМН України, д.м.н..

**Перегляд адаптованої клінічної настанови: вересень 2018 року**

## ЗМІСТ

Список скорочень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

- I Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH. Діагностика та лікування множинної мієломи**
1. Методологія, епідеміологія і клінічна картина
    - 1.1. Методологія
    - 1.2. Захворюваність, поширеність та епідеміологія
  2. Діагностика, прогностичні фактори і моніторинг
    - 2.1. Обстеження та діагностика
    - 2.2. Діагностичні критерії та диференційна діагностика
    - 2.3. Моніторинг та показання для початку терапії
    - 2.4. Прогностичні фактори і визначення стадії при симптоматичній мієломі
    - 2.5. Оцінка ефективності лікування
  3. Методи візуалізації при мієломі
  4. Ведення поширених екстрених станів у хворих з мієломою
    - 4.1. Підвищена в'язкість плазми крові
    - 4.2. Гіперкальціємія
    - 4.3. Компресія спинного мозку
    - 4.4. Ранні інфекції
  5. Мієломна хвороба
    - 5.1. Клінічні ознаки ураження кісток
    - 5.2. Переломи кісток
    - 5.3. Бісфосфонати
  6. Ниркова недостатність
    - 6.1. Поширеність і патофізіологія
    - 6.2. Попередження ниркової недостатності
    - 6.3. Раннє лікування ниркової недостатності
  7. Індукційна терапія, включаючи лікування значної токсичності і колекцію стовбурових клітин
    - 7.1. Індукційна терапія та високодозова хіміотерапія (ВДХТ), включаючи лікування інфекційних ускладнень
    - 7.2. Лікування на початковому етапі, коли ВДХТ не планується
    - 7.3. Профілактика та лікування ускладнень, пов'язаних з лікуванням
    - 7.4. Чи можуть нові препарати подолати несприятливий прогноз, пов'язаний з несприятливими цитогенетичними порушеннями?
    - 7.5. Забір стовбурових клітин після індукційної терапії з використанням нових препаратів
    - 7.6. Хіміотерапія у пацієнтів з нирковою недостатністю
  8. Мієлома, резистентна до індукції терапії
  9. Високодозова терапія та трансплантація аутологічних стовбурових клітин (ТАСК)
    - 9.1. Кондиціонування
    - 9.2. Вік
    - 9.3. Строки ТАСК

- 9.4. Одноразова ТАСК, порівняно з тандемною, трансплантація аутологічних стовбкових клітин
- 9.5. Високодозна терапія при нирковій недостатності
- 10. Трансплантація аlogenних стовбкових клітин (алоТСК)
- 10.1. Міелоаблативна трансплантація (МТ) аlogenних стовбкових клітин сумісного родинного донора (СДР)
- 10.2. Трансплантації аlogenних стовбкових клітин зниженої інтенсивності (алоТСК ЗІ)
- 10.3. Трансплантації аlogenних стовбкових клітин сумісних неродинних донорів (алоТСК СНД)
- 11. Підтримуюча терапія
  - 11.1. Інтерферон- $\alpha$  (ІФН- $\alpha$ )
  - 11.2. Глюкокортикоїди
  - 11.3. Талідомід
  - 11.4. Бортезоміб
  - 11.5. Леналідомід
- 12. Лікування рецидивної мієломи, включаючи препарати у стадії розробки
  - 12.1. Використання нових препаратів при рецидиві
  - 12.2. Трансплантація при рецидиві
  - 12.3. Комбінації нових препаратів та нові види лікування мієломи
  - 12.4. Препарати в процесі розробки
  - 12.5. Локальна променева терапія
  - 12.6. Вибір лікування при рецидиві
- 13. Інформування та підтримка пацієнтів

**II. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011, BCSH / UKMF  
Терапія супроводу при множинній мієломі**

- 1. Вступ: визначення та методологія
- 2. Лікування анемії
- 3. Питання гемостазу та тромбозу
  - 3.1. Ризики кровотечі
  - 3.2. Тромботичні ризики
- 4. Інфекція
- 5. Ведення болю
  - 5.1. Поширеність та вплив болю при мієломі
  - 5.2. Оцінка болю
  - 5.3. Втручання
  - 5.4. Співпраця зі спеціалістами
- 6. Лікування периферичної невропатії
  - 6.1. Визначення
  - 6.2. Причини
  - 6.3. Оцінка і дослідження периферичної невропатії
  - 6.4. Лікування периферичної невропатії
- 7. Контроль інших симптомів
  - 7.1. Нудота і блювання
  - 7.2. Втрата апетиту (анорексія)
  - 7.3. Запор і діарея
  - 7.4. Мукозит
  - 7.5. Сечація

- 7.6. Слабкість
- 8. Остеонекроз щелепи, індуковані бісфосфонатами (ОНЩІБ)
- 9. Роль комплементарної терапії у лікуванні мієломи
  - 9.1. Визначення
  - 9.2. Переваги пацієнта
  - 9.3. Потенційна користь комплементарної терапії
  - 9.4. Методи комплементарної терапії, що часто використовуються
- 10. Медична допомога в термінальній стадії
  - 10.1. Визначення
  - 10.2. Розпізнання кінця життя
  - 10.3. Продовження протиракових та інших методів активної терапії
  - 10.4. Останні дні життя
- 11. Висновки – «комплексна оцінка потреб» та параметри клінічних досліджень
  - Додатки
  - Список літератури

## Список скорочень

алоТСК (3I)	– Трансплантації алогенних стовбурових клітин (зниженої інтенсивності)
БПВ	– Безподійна виживаність
бПВ	– Близько повної відповіді
ВБП	– Виживаність без прогресування
ВДЛ	– Вливання донорських лімфоцитів
ВДХТ	– Високодозна хіміотерапія
ВТЕ	– Венозна тромбоемболія
ГІТ	– Гепариніндукована тромбоцитопенія
Г-КСФ	– Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ддЧВ	– Дуже добра часткова відповідь
ЕКГ	– Електрокардіографія
ЄС	– Європейський Союз
ЗВ	– Загальна виживаність
ІЛ-2	– Інтерлейкін-2
ІПП	– Інгібітори протонної помпи
ІФН	– Інтерферон
КМ	– Кістковий мозок
КТ	– Комп'ютерна томографія
МГНЕ	– Моноклональна гамопатія невизначеної етіології
МДГ	– Мультидисциплінарна група
ММ	– Множинна мієлома
МРТ	– Магнітно-резонансна томографія
МСС	– Міжнародна система стадіювання
МТ	– Мієлоаблативна трансплантація
НМГ	– Низькомолекулярний гепарин
НПЗЗ	– Нестероїдні протизапальні засоби
НППЗ	– Нестероїдні протизапальні протиревматичні засоби
ОНЦІБ	– Остеонекроз щелепи, індукований бісфосфонатами
ПВ	– Повна відповідь
ПЗ	– Прогресуюче захворювання
ПКПЗ	– Пацієнт-контрольовані помпи для знеболення
ПЛР	– Полімеразна ланцюгова реакція
ПН	– Периферична невропатія
ПНІБ	– Периферична невропатія, індукована бортезомібом
ПНІТ	– Периферична невропатія, індукована талідомідом
ПНІХ	– Периферична невропатія, індукована хіміотерапією
ПФ	– Плазмаферез
РКД	– Рандомізоване контрольоване дослідження
СВЛЛ	– Сироватковий вільний легкий ланцюг
СДР	– Сумісний донор з родини
СЕП	– Стимулятори еритропоезу
СЗ	– Стабільне захворювання
СКПК	– Стовбурові клітини периферичної крові
СНД	– Сумісний неродинний донор
СПТ	– Смертність, пов'язана з трансплантацією



TACK	– Трансплантація аутологічних стовбурових клітин
TGB	– Тромбоз глибоких вен
TOT	– Тотальне опромінення тіла
ТПГ	– Трансплантат-проти-господаря
ТПМ	– Трансплантат-проти-міеломи
TCK	– Трансплантація стовбурових клітин
УК	– Ураження кісток
УПС	– Ураження, пов'язане зі скелетом
ФР	– Фактор ризику
ХХН	– Хронічна хвороба нирок
ЧВ	– Часткова відповідь
ЧДП	– Час до прогресування
ШКФ	– Швидкість клубочкової фільтрації
ШОЕ	– Швидкість осідання еритроцитів
ABMTR	– Американський реєстр трансплантації кісткового мозку
BCSH	– Британський комітет зі стандартизації в гематології
BONJ	– Остеонекроз щелепи, пов'язаний з біфосфонатом
CRAB	– Кальцій, ниркова недостатність, анемія або ураження кісток
EBMT	– Європейська група з трансплантації крові та кісткового мозку
FDA	– Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США
FISH	– Флуоресцентна гібридизація <i>in situ</i>
IBMTR	– Міжнародний реєстр пересадки кісткового мозку
IMWG	– Міжнародна робоча група з міеломи
MRC	– Рада з медичних досліджень Великобританії
NCI-CTC	– Загальні критерії токсичності Національного інституту раку США
NTX	– N-телопептид колагену типу 1
ROTI	– Ураження органу або тканини, що пов'язане з мієломою
SNRI	– Інгібітор зворотнього захоплення серотоніну
SPC	– Резюме характеристик продукту
UKMF	– Форум Великобританії з міеломи
	– <b>Режими хіміотерапій</b>
VAD	– Вінкрестин, доксорубіцин і дексаметазон
TAD	– Талідомід, доксорубіцин і дексаметазон
CVAD	– Циклофосфамід, вінкрестин, доксорубіцин і дексаметазон
CTD	– Циклофосфамід, талідомід і дексаметазон
VTD	– Бортезоміб, талідомід, дексаметазон
MP	– Мелфалан, преднізолон
TD	– Талідомід, дексаметазон
MPT	– Мелфалан, преднізолон, талідомід
VMP	– Мелфалан, преднізолон, бортезоміб
MPR	– Мелфалан, преднізолон, леналідомід
BP	– Бендамустін, преднізолон
BD	– Бендамустін, дексаметазон

## **ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ**

*Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови, що складається з двох документів:*

**1. *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, British Committee for Standards in Haematology (BCSH)***

**2. *Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011, Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum (UKMF).***

*Окремі розділи адаптованої клінічної настанови в яких розглядаються питання діагностики, лікування і подальшого спостереження пацієнтів з множинною мієломою, доповнені фрагментами настанови ESMO:*

**3. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013.***

*Ці інформаційні джерела були обрані робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з множинною мієломою та ґрунтуються на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічні настанови були обрані на основі об'єктивних критеріїв оцінки, а саме за допомогою Опитувальника експертизи та атестації настанов AGREE.*

*Робоча група вважає за необхідне підкреслити, що засоби уточнюючої діагностики множинної мієломи доступні обмежено. Більшість нових лікарських засобів для лікування даної хвороби в теперішній час не рекомендовані для рутинної практики, знаходяться в процесі активного вивчення (тобто застосовуються в рамках клінічних досліджень), взагалі не зареєстровані в Україні.*

*Із зазначених вище причин дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело з вибору діагностичної та лікувальної тактики конкретному пацієнту, а також при визначенні стратегії подальшого удосконалення медичної допомоги хворим на множинну мієлому в Україні.*

## **I. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH** **ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ МНОЖИННОЇ МІЕЛОМИ**

Клінічна настанова з діагностики та лікування множинної мієломи 2013 року є оновленою редакцією клінічної настанови Британського комітету зі стандартизації в гематології (BCSH) 2010 року «Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma» та має розглядатись разом з клінічною настановою BCSH «Diagnosis and management of multiple myeloma» 2011 року.

### **1. Методологія, епідеміологія та клінічна картина**

#### **1.1. Методологія**

Розробка цієї настанови включала наступні кроки:

- Створення робочої групи, члени якої обрані з урахуванням їх спеціальностей, подальший огляд літератури, опублікованої до квітня 2013 року, в тому числі бази даних Cochrane, Medline, пошук в Інтернеті та основні доповіді з конференцій.
- Розробка ключових рекомендацій, що засновані на рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). За відсутності рандомізованих даних, рекомендації були розроблені на основі огляду літератури і консенсусу думок експертів.
- Залучення представників пацієнта через асоціацію Myeloma UK.
- Розгляд Виконавчим комітетом UKMF і комітетами BCSH.
- Розгляд погоджувальною радою BSH.

Рівні доказовості і сила рекомендацій (див. Додаток 1) були оновлені з використанням GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) щодо оцінки якості доказів і забезпечення сили рекомендацій.

(<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>)

При підготовці цієї настанови автори оцінювали загальну економічну ефективність рекомендованих втручань, клінічні дані щодо ефективності, але формальна економічна оцінка у сфері охорони здоров'я не проводилася.

#### **1.2. Захворюваність, поширеність та епідеміологія**

Щорічна захворюваність на мієлому у Великобританії складає близько 60-70 випадків на один мільйон

(<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/multiplemyeloma/incidence/index.htm>).

Загальна поширеність, ймовірно, буде збільшуватися з урахуванням нещодавно опублікованих даних, що демонструють поліпшені показники виживаності протягом останнього десятиліття (Brenner et al., 2009; Kumar. S. et al., 2008c). Середній вік на момент постановки діагнозу становить близько 70 років. Лише 15% пацієнтів молодші за 60 років. Захворюваність на мієлому більша у афро-карибській етнічній групі, аніж серед білошкірого населення, але є декілька інших відмінних епідеміологічних особливостей. Більшість випадків є новими, але в даний час визнано, що мієломі практично в усіх хворих передуює фаза безсимптомної моноклональної гамопатії невизначеної етіології (МГНЕ) (Landgren et al., 2009).

***Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013:***

**Захворюваність і епідеміологія**

Множинна мієлома (ММ) складає 1 % усіх випадків раку та приблизно 10 % усіх гематологічних злоякісних новоутворень. Захворюваність в Європі складає 4,5-6,0/100000 на рік із середнім віком на момент встановлення діагнозу від 65 до 70 років; смертність 4,1/100000 на рік. Майже в усіх пацієнтів ММ розвинулася з безсимптомної передракової стадії, що називається моноклональною гамопатією невизначеної етіології (МГНЕ). МГНЕ прогресує в ММ у 1 % пацієнтів на рік. У деяких пацієнтів може бути розпізнана проміжна безсимптомна, але більш поширена передракова стадія, що називається безсимптомною множинною мієломою або множинною мієломою з уповільненим перебігом. Ця форма хвороби прогресує у мієлому в 10 % випадків на рік протягом перших 5-ти років після встановлення діагнозу, та у 3 % випадків на рік протягом наступних 5-ти років і у 1,5 % впродовж року після цього [1].

***Коментар робочої групи:***

***Епідеміологія ММ в Україні***

*Епідеміологічну інформацію отримано за даними державної статистичної звітності та Національного канцер-реєстру України. Джерелами інформації є форма № 090/о «Повідомлення про хворого з уперше в житті встановленим діагнозом раку або іншого злоякісного новоутворення», затверджена наказом МОЗ України від 10.01.2006 р. № 1, зареєстрована в Міністерстві юстиції України 8 червня 2006 р. за № 686/12560, та форма № 027-1/о «Виписка з медичної карти стаціонарного хворого на злоякісне новоутворення», затверджена наказом МОЗ України від 10.10.2007 р. № 729, зареєстрована в Міністерстві юстиції України 26 жовтня 2006 р. за № 1222/14489, що надходять від усіх закладів охорони здоров'я України, що здійснюють діагностику та лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, до онкологічних диспансерів за місцем реєстрації пацієнта. Інформація щодо пацієнта зберігається в обсязі, визначеному «Реєстраційною картою хворого на злоякісне новоутворення» (форма № 030-6/о), затвердженою наказом МОЗ України № 302 від 27 грудня 1999 року.*

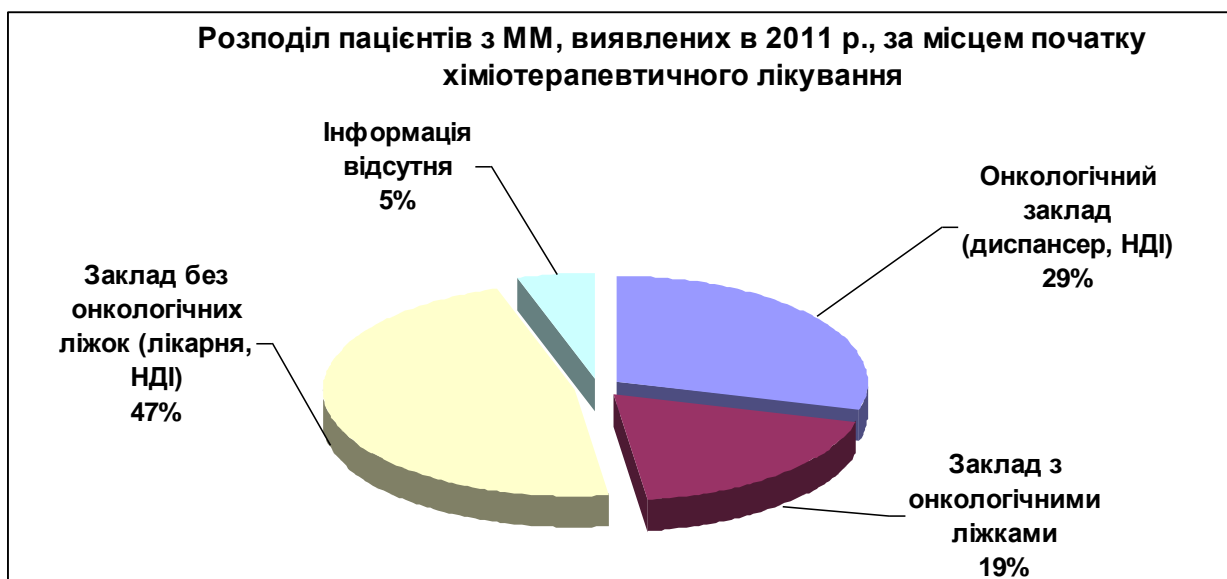
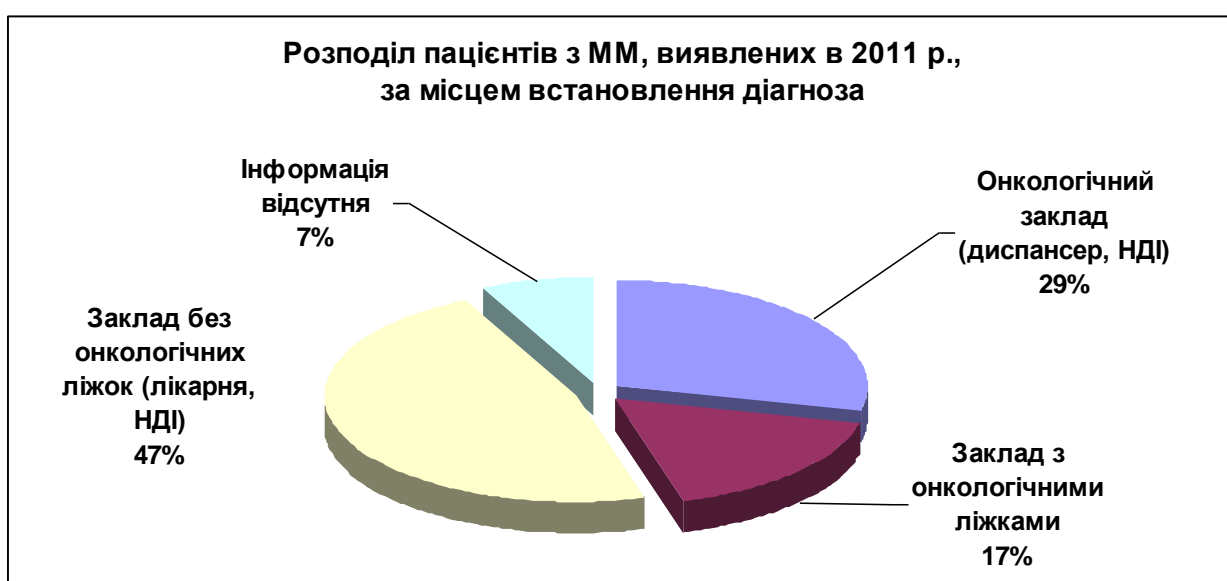
*За останні 6 років показники захворюваності на ММ в Україні поступово зростають.*

*Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2011 році в Україні зареєстровано 791 підтверджений випадок ММ (348 у чоловіків та 443 у жінок), а у 2012 р. було зареєстровано уже 804 випадки (335 у чоловіків та 469 у жінок). Показник захворюваності на ММ у 2011 р. склав 1,73 випадків на 100 тис. населення, у тому числі 1,65 чоловіків на 100 тис. та 1,80 жінок на 100 тис. населення, а у 2012 р. показник захворюваності на ММ був 1,8 на 100 тис. населення (1,6 у чоловіків та 1,9 у жінок на 100 тис.).*

*На початок 2013 року за оперативною інформацією Національного канцер-реєстру України з діагнозом ММ на онкологічному обліку перебувало 2979 пацієнтів (розповсюдженість 6,1 серед чоловіків та 7,0 серед жінок на 100 тис. населення), а за даними гематологічної служби України (Новак В.Л.) у 2012 р. поширеність ММ склала 2921 випадок (7,5 на 100 тис. населення). Враховуючи, що певна частина*

пацієнтів з ММ отримує медичну допомогу в гематологічних відділеннях обласних, міських лікарень, диспансерів (точні відомості відсутні), результати розповсюдженості ММ, що надають безпосередньо структурні підрозділи гематологічного профілю та уточнені дані Національного канцер-реєстру України можуть незначно різнитися.

Із загальної кількості пацієнтів з діагнозом ММ встановленим у 2011 р. у 226 випадках, (29 %), діагноз було поставлено в онкологічних диспансерах та НДІ, ще 134 хворим (17 %) діагноз ММ було встановлено в онкологічних та онкогематологічних відділеннях обласних, міських, районних лікарень. Близько шістьсот осіб (589), або 74 %, отримали хіміотерапевтичне лікування протягом 2011-2012 років. З них 171 особа, (29 %), розпочала хіміотерапевтичне лікування в онкологічних закладах, ще 110 осіб (19 %) – в онкологічних та онкогематологічних відділеннях обласних, міських лікарень, диспансерів.



*Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH:*

### 1.3. Клінічна картина

Найбільш поширеними є такі клінічні симптоми:

- ураження кісток;
- порушення функції нирок;
- анемія;
- гіперкальціємія;
- періодичні або постійні бактеріальні інфекції;
- підвищення в'язкості плазми крові.

У деяких пацієнтів немає особливих скарг і діагноз може бути встановлений випадково при виявленні підвищення: швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), в'язкості плазми, сироваткового білка або глобуліну. Пацієнти з підозрою на мієлому потребують негайної консультації спеціаліста. Компресія спинного мозку, гіперкальціємія та ниркова недостатність є медичними показами для проведення обстеження і лікування.

Обстеження та лікування безсимптомних пацієнтів, у яких виявлено М-протеїн, обговорюються в настановах з моноклональної гамапатії невизначеної етіології (МГНЕ) UKMF/BCSH (Bird та ін, 2009).

## 2. Діагностика, прогностичні фактори і моніторинг

### 2.1. Обстеження та діагностика

Обстеження пацієнтів з підозрою на мієлому має включати скринінг-тести зазначені у таблиці 1, а потім тести для підтвердження діагнозу. Електрофорез сироватки крові та концентрованої сечі повинні бути виконані з наступною імунофіксацією, для підтвердження наявності та визначення типу будь-якого наявного М-протеїну. Імунофіксація й оцінка вільних легких ланцюгів імуноглобуліну (СВЛЛ) в сироватці крові показані також пацієнтам, з високою вірогідністю підозри на мієлому, але у яких стандартний електрофорез сироваткових білків негативний (Pratt, 2008). Кількісне визначення М-протеїну сироватки проводиться за допомогою денситометрії з моноклональним піком при електрофорезі; також можна використовувати імунохімічне вимірювання загального рівня ізотипу імуноглобуліну (Ig) та особливо для М-протеїну типів IgA та IgD. Кількісне визначення загального білку у сечі та екскреції легкого ланцюга може здійснюватися безпосередньо з 24-годинного забору сечі або розраховуватися відносно креатиніну сечі у випадковому зразку.

Кількісна оцінка рівнів СВЛЛ та співвідношення каппа/лямбда ( $\kappa/\lambda$ ) є додатковими інструментами для оцінки продукування легкого ланцюга. Сироваткові тести особливо корисні для діагностики та моніторингу при хворобі легких ланцюгів мієломи (Bradwell et al, 2003) та для пацієнтів з олігосекреторною/несекреторною формами хвороби (Табл. 2) (Drayson et al, 2001). При порушенні функції нирок період напіввиведення і, отже, концентрація в сироватці СВЛЛ може збільшитися у десять разів, а також часто зростає й співвідношення каппа/лямбда (Hutchison, 2008). Діагноз мієломи повинен бути підтверджений аналізом кісткового мозку (КМ). Рекомендується, щоб в усіх пацієнтів була отримана адекватна трепанобіопсія не менш ніж 20 мм довжиною, оскільки вона забезпечує більш точну оцінку ступеня інфільтрації кісткового мозку, ніж аспірація (Al-Quran et al, 2007; Ng et al., 2006).

Рекомендується підтвердити діагноз мієломи фенотипом аберантних плазматичних клітин та/або моноклональністю. Визначення фенотипу плазматичних клітин може бути виконано за допомогою проточної цитометрії та/або імуногістохімії на трепанованих зрізах. Європейська робоча група з мієломи надала практичні

рекомендації щодо оптимальних методів для виконання проточної цитометрії та розробила швидкі та економічно ефективні одноканальні аналізи (Rawstron, 2008). Імунне забарвлення CD138 трепанованих зрізів може бути корисне для визначення ступеня інфільтрації в окремих випадках (Al-Quran et al, 2007; Ng et al, 2006). Усі діагнози повинні бути встановлені або переглянуті належним чином сформованою мультидисциплінарною групою (МДГ) (NICE, 2003). Цитогенетичні та радіологічні дослідження обговорюються в розділах 2,4 і 3 відповідно.

**Таблиця 1. Первинне обстеження у пацієнтів з мієломою**

Скринінговий тест	Тести для встановлення діагнозу	Тести для оцінки групи ризику та прогнозу	Тести для оцінки уражень органів, пов'язаних з мієломою (ROTI)	Спеціальні тести, показані у деяких пацієнтів
- Розгорнутий аналіз крові; - визначення ШОЕ або в'язкості плазми	Аспірація кісткового мозку + трепанобіопсія з фенотипуванням плазматичних клітин	Флуоресцентна гібридизація in situ (FISH)	Розгорнутий аналіз крові	
- Сечовина; - Креатинін; - Кальцій; - Альбумін	Імунофіксація сироватки та сечі	Кількісна оцінка моноклональних білків у сироватці та сечі	Сечовина і креатинін  Кліренс креатиніну (вимірний або розрахований)	СВЛЛ аналіз при олігосекреторній, несекреторній формах захворювання лише легкого ланцюга мієломи
Електрофорез сироватки та концентрованої сечі		- Альбумін - β2-мікроглобулін	- Кальцій; - Альбумін; - В'язкість плазми	
Кількісна оцінка неізотипних імуноглобулінів			Біопсія тканин (або аспірація жирової тканини) на амілоїд (якщо підозрюється)	
			Кількісна оцінка неізотипних імуноглобулінів	
Рентгенівське дослідження симптоматичної ділянки	Дослідження скелету			Магнітно-резонансна томографія (МРТ) Комп'ютерна томографія (КТ)

## 2.2. Діагностичні критерії та диференційна діагностика

Діагноз мієломи повинен бути встановлений з використанням критеріїв, запропонованих у 2003 році Міжнародною робочою групою з мієломи (IMWG), що

докладно описані в таблиці 2.

**Таблиця 2. Діагностичні критерії для моноклональної гамопатії неуточненої етіології (МГНЕ), безсимптомної мієломи і симптоматичної мієломи (адаптовано Міжнародною робочою групою з мієломи, 2003)**

МГНЕ	Безсимптомна мієлома	Симптоматична мієлома
	Рівень М-протеїну в сироватці $\geq 30$ г/л і/або	
	Моноклональні плазматичні клітини кісткового мозку $\geq 10$ %	

\* Якщо здійснюється проточна цитометрія, більшість плазматичних клітин (> 90%) будуть мати «пухлинний» фенотип. У деяких пацієнтів відсутні будь-які симптоми, але може бути ураження органів або тканин, що пов'язане з мієломою.

\*\* Ніякої специфічної концентрації не потрібно для встановлення діагнозу. У невеликій кількості випадків парапротеїн не визначається ні в сироватці крові, ні в сечі, але є ураження органів або тканин, пов'язані з мієломою (ROTI) та збільшена кількість плазматичних клітин кісткового мозку (несекреторна мієлома).

**Таблиця 3. Ураження органів або тканини, пов'язані з мієломою (ROTI) (адаптовано Міжнародною робочою групою з мієломи, 2003)**

Клінічні ефекти, пов'язані з мієломою	Показники

\*CRAB (кальцій, ниркова недостатність, анемія, ураження кісток).



Ці критерії відрізняють мієлому від МГНЕ головним чином на основі концентрації М-протеїну, відсотка плазматичних клітин кісткового мозку та наявності або відсутності уражень органів та тканин, пов'язаних з мієломою (ROTI, Табл. 3). Інші діагнози, що потребують диференціювання у пацієнтів з М-протеїном включають солітарну плазмоцитому та інші В-клітинні лімфопроліферативні захворювання. Детальні рекомендації з діагностики та лікування солітарної плазмоцитоми та МГНЕ представлені в нещодавно опублікованих настановах UKMF/BCSH (Hughes et al, 2009; Bird et al, 2009).

#### **Рекомендації (усі - ступінь рекомендації A1)**

- **Слід використовувати діагностичні критерії Міжнародної робочої групи з мієломи.**
- **Клінічні дослідження мають ґрунтуватись на тестах, показаних у таблиці 1, включаючи оцінку можливого ураження органів та тканин, пов'язаних з мієломою.**
- **Усі діагнози повинні бути встановлені або переглянуті належним чином сформованою МДГ.**
- **Визначення фенотипу плазматичних клітин за допомогою проточної цитометрії та/або імуногістохімії на трепанованих зрізах рекомендується в усіх випадках.**

*Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013*

#### **Діагностика**

Діагноз ММ повинен засновуватися на наступних тестах: [1]

- Виявлення і оцінка моноклонального білка (М-протеїну) методом електрофорезу в сироватці та/або в сечі (концентрат з добового збору сечі); нефелометричним кількісним визначенням імуноглобулінів IgG, IgA і IgM; характеристика важких і легких ланцюгів імунофіксацією, а також вимірюванням безсироваткового легкого ланцюга (FLC);
- Оцінка інфільтрації клітин плазми у кістковий мозок (КМ): аспірація КМ та/або біопсія є стандартними методами кількісної і якісної оцінки. Крім того, зразок КМ має бути використаний для досліджень цитогенетичної/флуорисцентної гібридизації *in situ* (FISH), а також має потенціал для імунофенотипування та молекулярних досліджень;
- Необхідна оцінка літичних уражень кісток: радіологічне дослідження кісток скелету, в тому числі хребта, тазу, черепа, плеча і стегна. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) або комп'ютерна томографія (КТ) можуть бути необхідні для оцінки симптоматичних ділянок кісток, навіть якщо результати досліджень скелету негативні, а пацієнт має симптоми ураження кісток. Крім того, МРТ забезпечує більшу деталізацію і рекомендується при підозрі щодо компресії спинного мозку. Позитронно-емісійна томографія з фтордезоксіглюкозою в даний час досліджується, але не повинна використовуватися систематично;
- Загальний аналіз клітин крові з диференційним рівнем сироваткового креатиніну і кальцію.

Ці тести можуть дозволити диференційну діагностику між симптоматичною ММ, безсимптомною ММ і МГНЕ (табл. 1).

Діагноз симптоматичної ММ встановлюється за наявності :

- $\geq 10$  % клональних клітин плазми при дослідженні КМ або плазмоцитоми, доведеної біопсією;
- ознак ураження органів-мішеней, так званих критеріїв CRAB (гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія або ураження кісток), що пов'язані з порушенням плазматичних клітин (табл. 1/ESMO).

**Таблиця 1/ESMO/** Діагностичні критерії порушень плазматичних клітин

Порушення	Визначення захворювання
Моноклональна гамопатія невизначеної етіології (МГНЕ)	Усі три критерії наявні: - сироватковий моноклональний білок $< 3$ г/дл; - клональні клітини плазми КМ $< 10$ %; - відсутність уражень органів-мішеней, таких як гіперкальціємія, ниркова недостатність, анемія і ураження кісток (CRAB), що можуть бути віднесеними до проліферативних порушень плазматичних клітин.
Множинна мієлома з уповільненим перебігом (також відома як безсимптомна множинна мієлома)	Обидва критерії повинні бути дотримані: - сироватковий моноклональний білок (IgG або IgA) $\geq 3$ г/дл і/або клональні клітини плазми КМ $\geq 10$ %; - відсутність уражень органів-мішеней, таких як літичні ураження кісток, анемія, гіперкальціємія або ниркова недостатність, що можуть бути віднесені до проліферативних порушень плазматичних клітин
Множинна мієлома	Усі критерії повинні бути дотримані: - моноклональний білок плазми КМ $\geq 10$ % або плазмоцитома, підтверджена біопсією; - докази ураження органів-мішеней, що можуть бути віднесені до специфічних проліферативних порушень плазматичних клітин; - гіперкальціємія: кальцій сироватки $> 11,5$ мг/дл або ниркова недостатність: креатинін сироватки $> 1,73$ мкмоль/л (або $> 2$ мг/дл) або кліренс креатиніну $< 40$ мл/хв.; - анемія: нормохромна, нормоцитарна з гемоглобіном $\geq 2$ г/дл нижче нижньої межі норми або рівень гемоглобіну $< 10$ г/дл; - ураження кісток: літичні ураження, важка остеопенія або патологічні переломи

**Коментар робочої групи:**

В Україні визначення сироваткового вільного легкого ланцюга (СВЛЛ) за несекреторній, олігосекреторній формах захворювання лише легкого ланцюга мієломи та кількісна оцінка неізотипних імуноглобулінів - не виконується.

**Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH**

**2.3. Моніторинг та показання для початку терапії (ступінь рекомендації С, рівень доказовості IV).**

Хіміотерапія показана для лікування симптоматичної мієломи, визначеної наявністю ROTI. Лікування хворих з безсимптомною мієломою на ранніх стадіях не потрібне (Hjorth, 1993; Riccardi et al., 2000), хоча хіміотерапія може розглядатись у

пацієнтів із зростанням концентрації М-протеїну при відсутності ROTI. Пацієнти з безсимптомною мієломою потребують більш чіткого моніторингу під спостереженням консультанта-гематолога. Загальний ризик прогресування становить 10 % на рік протягом перших 5-ти років, але він знижується в наступні роки (Kyle et al., 2007). Передбачається, що співвідношення СВЛЛ ( $\leq 0,125$  або  $\geq 8$ ) може прогнозувати результат та групу ризику за умов, що були надані: відсоток плазматичних клітин кісткового мозку, концентрація М-протеїну і рівень СВЛЛ (Dispenzieri et al., 2008). Проточна цитометрія також може прогнозувати результат терапії, оскільки ризик прогресування значно більший, коли аберантний фенотип плазматичних клітин визначається проточною цитометрією, що включає  $\geq 95$  % від загальної кількості плазматичних клітин кісткового мозку (Perez-Persona et al., 2007).

### Рекомендації

- Хіміотерапія показана лише у пацієнтів з симптоматичною мієломою, визначеною наявністю ROTI (ступінь рекомендації C2).
- Моніторинг пацієнтів із безсимптомною мієломою має здійснюватися під керівництвом консультанта-гематолога. Цим пацієнтам слід запропонувати участь у клінічних дослідженнях, якщо такі доступні (ступінь рекомендації A1).
- Моніторинг пацієнтів з безсимптомною мієломою повинен включати регулярну (як правило, 3-місячну) клінічну оцінку ризиків ROTI і вимір рівня М-протеїну в сироватці крові та сечі (і СВЛЛ, коли показано). Повторне дослідження кісткового мозку та рентген скелету необхідно провести до початку лікування (ступінь рекомендації A1).

### Коментар робочої групи:

Слід зазначити, що клінічною настановою *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013* також визначено, що в даний час не рекомендується негайний початок лікування пацієнтів з множинною мієломою з уповільненим перебігом.

### 2.4. Прогностичні фактори і визначення стадії при симптоматичній мієломі

Перебіг мієломи є неоднорідним з виживаністю в межах від декількох тижнів до  $> 20$  років. Аналіз прогностичних факторів має важливе значення для порівняння результатів у межах та між клінічними випробуваннями. Система стадіювання Durie/Salmona була опублікована в 1975 році (Durie і Salmon, 1975), але була замінена Міжнародною системою стадіювання (MCC) (Greipp, 2005). Вона визначає 3 категорії ризику за концентрацією в сироватці бета 2 мікроглобуліну та альбуміну. Застосування систем стадіювання для визначення вибору терапії для окремих пацієнтів залишається недоведеним.

**Таблиця 4. Міжнародна система стадіювання (MCC) для множинної мієломи (адаптовано з Greipp, 2005)**

Стадія	Критерій	Медіана виживання (в місяцях)
--------	----------	-------------------------------

I	Рівень бета 2 мікроглобуліну < 3,5 мг/л (296 нмоль/л), альбуміну $\geq$ 3,5 г/дл (35 г/л або 532 нмоль/л)	62

Було виявлено, що деякі цитогенетичні та молекулярно-генетичні аномалії можуть бути прогностичними критеріями при мієломі. Прийнято вважати, що транслокації гена важкого ланцюга імуноглобуліну t(4;14), t(14;16) і делеція 17 р, виявлені за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) та свідчать про несприятливий прогноз при мієломі. Тому було запропоновано, щоб ці відхилення визначали групу «високого ризику» хворих на ММ та спеціально перевірялися на момент встановлення діагнозу в усіх пацієнтів (Fonseca, 2009; Munshi, 2011). Останні дані показують, що делеція 13 хромосоми не є незалежним прогностичним маркером і пов'язаний з нею побічний ефект є тісним зв'язком з високим ступенем ризику, зокрема t(4;14). На даний час існує консенсус щодо того, що звичайне каріотипування не має або майже не має цінності в клінічній практиці (Fonseca et al., 2009). Європейська Мережа з Мієломи окреслила технічні аспекти тестування FISH при мієломі і пов'язані з нею порушення та рекомендувала проводити тести таких відхилень як t(4;14), t(14;16) і делеції 17 р 13, а також відхилень Ip і Iq, де можливо (Ross et al 2012).

Дані випробування MRC Myeloma IX були використані для визначення груп ризику на основі наявності чи відсутності уражень за даними FISH і поєднані з МСС. Це дозволяє ідентифікувати ультрависокі групи ризику, визначені МСС II або III і > 1 побічного ураження, пов'язаного з короткою виживаністю без прогресування (ВБП) (Boyd et al, 2012). Ця інформація корисна для поінформованих клінічних бесід з пацієнтами про передбачувані тривалі результати. Збільшуються дані, що дозволяють припустити, що негативний вплив генетичних факторів можна, принаймні частково, подолати за допомогою нових препаратів (Avet-Loiseau, 2010, Sonneveld, et al 2012), і деякі центри пропонують підхід до лікування, заснований на стратифікації генетичних ризиків з акцентом на підхід на бортезоміб - заснований індукції мієломи високого ризику (Kumar, et al 2009). Хоча в даний час існує міжнародний консенсус щодо необхідності проведення аналізу FISH під час діагностики (Kyle and Rajkumar 2009), поки що немає міжнародного консенсусу щодо оптимального підходу до лікування груп різного ризику, тому потрібні подальші дослідження мієломи високого ризику. Проте, використання цитогенетики в якості оцінки біологічного ризику, ймовірно, допоможе в прийнятті рішень щодо лікування в майбутньому зі збільшенням доказів щодо оптимального лікування даної групи пацієнтів. Наступне покоління визначення послідовності може ідентифікувати зміни кількості копій, транслокації та соматичні мутації у випадках мієломи (Charman, et al 2011) і швидше за все, в майбутньому вдасться FISH тестування.

Деякі групи використовували профілювання експресії генів для визначення ризику як у щойно діагностованих, так і у пацієнтів з рецидивами (Shaughnessy, et al, 2007), і набір фрагментів ДНК для ідентифікації відхилень кількості копій при нововстановленій мієломі (Avet-Loiseau, 2009, Walker, et al, 2010), але його роль при призначенні лікування в рутинній клінічній практиці все ще належить встановити. Базові концентрації СВЛЛ можуть також надавати корисну прогностичну інформацію

(Dispenzieri, 2008), як і співвідношення важкого/легкого ланцюга імуноглобуліну як при діагностиці, так і після лікування (Ludwig et al, 2010). Наявність або відсутність пухлинних клітин в плазмі, що визначаються мультипараметровою проточною флуоцитометрією після лікування, також прогнозують тривалість результату в пацієнтів як з інтенсивним, так і з неінтенсивним лікуванням (Pavia, et al, 2012, Pavia, et al, 2008). Важливо, щоб нові прогностичні показники продовжували оцінюватися в проспективних клінічних дослідженнях, щоб визначити їх роль у майбутній стратифікації лікування мієломи.

#### **Рекомендації (всі класу CI)**

- **Повинна використовуватись Міжнародна система стадіювання на основі сироваткового альбуміну і бета 2-мікроглобуліну**
- **Дослідження FISH рекомендуються для всіх пацієнтів на момент встановлення діагнозу, оскільки метод забезпечує важливу прогностичну інформацію, але їх роль при виборі тактики лікування потребує подальшої оцінки у проспективних клінічних дослідженнях.**
- **Повинно продовжуватись використання нових методик оцінки прогнозу в контексті клінічних випробувань з метою їх подальшого впровадження в клінічну практику.**

#### ***Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013***

##### **Визначення стадії та оцінка ризиків**

Перебіг ММ досить різний і клінічна картина вкрай різноманітна. Багато досліджень виявили прогностичні фактори, здатні передбачати цю неоднорідність у виживаності: сироватковий бета 2-мікроглобулін, альбумін, С-реактивний білок і лактатдегідрогеназа.

Міжнародна система стадіювання (MCC) є потужною і відтвореною триступеневою класифікацією (Табл. 2/ESMO), яка ґрунтується на комбінації сироваткових рівнів бета 2-мікроглобуліну і альбуміну. MCC3 асоціюється з найгіршим результатом [2].

Цитогенетика, оцінювана FISH, є одним з основних прогностичних факторів. Дві періодичні генетичні аномалії, t (4; 14) і делеція (17p), в основному, пов'язані з поганим прогнозом. Аномалії хромосоми 1 і t (14;16) також є несприятливими прогностичними факторами.

Недавно було показано, що поєднання t (4,14) і делеції (17p), а також стадія за MCC може значно поліпшити прогностичну оцінку щодо ВВП і загальну виживаність (ЗВ) [3].

#### **Таблиця 2/ESMO. Міжнародна система стадіювання ММ**

Стадія	Критерії
I	Сироватковий бета 2-М < 3,5 мг/л і сироватковий $\geq$ 3.5 г/дл
II	Не I або III-я стадія
III	Сироватковий бета 2-М $\geq$ 5,5 мг/л

Профілювання експресії генів може відокремити пацієнтів зі стандартним або високим ризиком захворювання, але це ще не встановлено в рутинній практиці.

**Коментар робочої групи:**

*На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні профілювання експресії генів для визначення групи ризику не виконується.*

***Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH*****2.5. Оцінка ефективності лікування**

Критерії Європейської групи з трансплантації крові та кісткового мозку/Міжнародного реєстру з трансплантації кісткового мозку/Американського реєстру з трансплантації кісткового мозку (EBMT/IBMTR/ABMTR) (Blade, 1998) були вдосконалені IMWG у 2006 році (Durie, 2006) і подальші модифікації були запропоновані у 2009 році (Rajkumar & Kyle, 2009, Rajkumar et al 2010). Критерії відповіді представлено в таблиці 5.

Є дві нові категорії відповіді: строга повна відповідь (сПВ) і дуже добра часткова відповідь (ддЧВ). На сьогодні критерії включають зміни в аналізі СВЛЛ, але тільки для пацієнтів з М-протеїном у сироватці або сечі, що не піддається кількісному виміру, визначеним як М-протеїн < 10 г/л у сироватці та/або < 200 мг/24 год у сечі. У повсякденній клінічній практиці існує чітке обґрунтування використання аналізу СВЛЛ для оцінки відповіді лише хвороби легких ланцюгів незалежно від ступеня екскреції легких ланцюгів у сечі (Pratt, 2008). Категорія відповіді "строга повна відповідь" (для використання у звітах клінічних випробувань) була нещодавно вдосконалена, щоб включити використання проточної цитометрії для виявлення мінімальної залишкової хвороби на основі присутності аберантних імунофенотипів (Rajkumar et al, 2011). Низькі рівні залишкової хвороби також можна продемонструвати з використанням алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), і запропонована ще одна нова категорія молекулярної ПВ, яка визначається як відсутність хвороби методом послідовної специфічної ПЛР з чутливістю  $10^{-5}$ .

Довготривале досягнення повної відповіді (ПВ) спостерігається у значній частини пацієнтів після високодозової хіміотерапії (Davies et al, 2001). Більшість таких пацієнтів будуть мати М-протеїн типу IgG, період напіврозпаду якого приблизно 23 дні – значно більше, ніж у IgA (6 днів) та вільних легких ланцюгів (4 год) (Mead et al, 2004).

Повторні оцінки аспірації кісткового мозку необхідні для підтвердження ПВ (повторна трепанобіопсія може не проводитись згідно з критеріями відповіді, але може знадобитись для точної оцінки) (Durie et al, 2006), і повинні бути виконані в усіх пацієнтів на 100-й день після високодозової терапії відповідно до стандартів EBMT. Оцінка методом проточної цитометрії мінімальної залишкової хвороби в цей момент часу також забезпечує прогностичну інформацію (Paiva et al, 2008) і може в майбутньому використовуватися для проведення підтримуючої/консолідувальної терапії. Визначення прогресування захворювання і рецидиву також було переглянуте IMWG (Табл. 6) і включає нову категорію клінічного рецидиву, що відображає той факт, що встановлення прогресії не є критерієм щодо необхідності подальшої терапії (Durie, 2006).

**Таблиця 5. Універсальні критерії відповіді Міжнародної робочої групи з мієломи**

(адаптовано з дозволу Macmillan Publishers Ltd: *Leukemia: Durie et al, 2006*; також включені останні дані Rajkumar et al, 2011)

Категорія відповіді	Критерій відповіді
Строга повна відповідь (сПВ)	ПВ, як визначено нижче плюс · Нормальне співвідношення СВЛЛ · Відсутність фенотипічно аберантних плазматичних клітин на мультипараметричній проточній цитометрії
Повна відповідь (ПВ)*	· Негативна імунофіксація в сироватці та сечі · Зникнення будь-яких плазмоцитом м'яких тканин · $\leq 5\%$ плазматичних клітин кісткового мозку
Дуже добра часткова відповідь (ддЧВ)*	· М-протеїн у сироватці та сечі, що виявляється шляхом імунофіксації, але не електрофорезу або · $\geq 90\%$ зниження М-протеїну сироватки, а також зниження через 24 год М-протеїну у сечі $\geq 90\%$ або до $< 100$ мг/24 год
Часткова відповідь (ЧВ)*	· $\geq 50\%$ зниження М-протеїну сироватки і зниження через 24 год М-протеїну у сечі $\geq 90\%$ або до $< 200$ мг/24 год
Стабілізація захворювання (СЗ)	Не відповідають критеріям ПВ, ддЧВ, ЧВ або прогресуючого захворювання

**Примітка:**

пацієнти, яким проводиться оцінка відповіді на терапію (визначення див. нижче) безпосередньо аналізом на СВЛЛ,

ПВ визначається негативною імунофіксацією і нормальним співвідношенням СВЛЛ,

ддЧВ визначається зниженням на  $\geq 90\%$  різниці між залученою та незалученою концентрацією вільного легкого ланцюга, а ЧВ визначається зниженням на  $\geq 50\%$  різниці між залученими та незалученими рівнями СВЛЛ.

Якщо аналіз СВЛЛ також не є інформативним, ЧВ визначається зниженням на  $> 50\%$  плазматичних клітин кісткового мозку за умови, що базовий рівень плазматичних клітин кісткового мозку складав  $\geq 30\%$ .

На додаток до перерахованих вище критеріїв, якщо вони присутні в початковому стані, також необхідне зменшення на  $\geq 50\%$  розміру плазмоцитом м'яких тканин.

**Визначення проявів захворювання, які можна виміряти:**

Критерії відповіді для усіх категорій та підкатегорій відповіді, крім ПВ, застосовні лише для пацієнтів, які мають захворювання, що «можна виміряти» і визначаються щонайменше одним з наступних трьох вимірів:

- М-протеїн у сироватці  $> 1$  г/дл ( $> 10$  г/л)
- М-протеїн у сечі  $> 200$  мг/24 год
- Аналіз СВЛЛ: залучені ВЛЛ дорівнюють  $> 10$  мг/дл ( $> 100$  мг/л), за умови, що співвідношення СВЛЛ не відповідає нормі.

**Таблиця 6. Універсальні критерії відповіді Міжнародної робочої групи з мієломи: прогресування захворювання та рецидив (адаптовано з дозволу Macmillan Publishers Ltd: *Leukemia: Durie et al, 2006*; також включені останні дані Rajkumar et al, 2011)**

Категорії рецидиву	Критерії рецидиву
Прогресування захворювання (ПЗ)	<p>Необхідне принаймні одне з наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• збільшення на <math>\geq 25\%</math> М-протеїну сироватки протягом 3-х місяців (абсолютне збільшення повинно бути <math>\geq 5</math> г/л);</li> <li>• збільшення на <math>\geq 25\%</math> М-протеїну сечі протягом 3-х місяців (абсолютне збільшення повинно бути <math>\geq 200</math> мг/24 год);</li> <li>• збільшення на <math>\geq 25\%</math> різниці між залученими та не залученими рівнями СВЛЛ (застосовується лише для пацієнтів без вимірюваного рівня М-протеїну сироватки та сечі (абсолютне збільшення має бути <math>&gt; 10</math> мг/дл);</li> <li>• збільшення на <math>\geq 25\%</math> рівня плазматичних клітин кісткового мозку (абсолютний відсотковий вміст має бути <math>\geq 10\%</math>);</li> <li>• розвиток нових уражень кісток або плазмоцитом м'яких тканин;</li> <li>• розвиток гіперкальціємії.</li> </ul>
Клінічний рецидив	<p>Необхідне принаймні одне з наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• розвиток нових уражень кісток або плазмоцитом м'яких тканин;</li> <li>• збільшення розміру існуючої плазмоцитоми або ураження кістки;</li> <li>• будь-яке з наступних, пов'язаних з мієломою: <ul style="list-style-type: none"> <li>- розвиток гіперкальціємії;</li> <li>- розвиток анемії (падіння гемоглобіну <math>\geq 2</math> г/дл);</li> <li>- підвищення рівня креатиніну сироватки крові.</li> </ul> </li> </ul>
Рецидив після ПВ	<p>Необхідне принаймні одне з наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• повторна поява М-протеїну сироватки та сечі шляхом імунофіксації або електрофорезу;</li> <li>• поява <math>&gt; 5\%</math> плазматичних клітин у кістковому мозку;</li> <li>• поява будь-яких інших ознак прогресування (наприклад, нові плазмоцитоми, нові літичні ураження кістки).</li> </ul>

#### Рекомендації (усі - ступінь рекомендації B1)

- **Відповідь на терапію повинна бути визначена з використанням універсальних критеріїв відповіді IMWG.**
- **Категорії відповіді сПВ рекомендуються для використання лише в умовах клінічних випробувань.**
- **СВЛЛ аналіз повинен бути використаний для оцінки відповіді в усіх пацієнтів лише при олігосекреторній, несекреторній формах та захворюванні лише легкого ланцюга мієломи.**



## ***Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013***

### **Оцінка відповіді**

Визначення відповіді, встановлене Міжнародною Робочою Групою з Мієломи у 2006 році, було недавно змінене (Табл. 3/ESMO) [24]. Якість і глибина відповіді покращилися за останні 5 років в контексті терапії новими засобами, що дозволяє додаванню нових класів відповіді, а саме, строгої повної відповіді (сПВ), імунофенотипованої повної відповіді і молекулярної повної відповіді до визначення звичайної повної відповіді.

Існує статистичний зв'язок між досягненням повної відповіді і виживаністю без прогресування або загальною виживаністю.

### **Спостереження**

Повний аналіз крові, електрофорез сироватки та сечі та/або визначення в сироватці - FLC, креатиніну і кальцію необхідно проводити кожні 2-3 місяці (поза контекстом клінічних випробувань) [1].

У разі кісткового болю рентген кісток, МРТ або КТ повинні проводитися для виявлення нових уражень кісток [1].

### **Таблиця 3/ESMO Критерії відповіді**

<b>Підкатегорія відповіді</b>	<b>Критерії відповіді</b>
Молекулярна повна відповідь (ПВ)	ПВ плюс негативні АСО - ПЛР, чутливість $10^{-5}$ .
Імунофенотипована ПВ	Строга повна відповідь (сПВ) плюс відсутність фенотипічно аберрантних ПК (клональних) в КМ з мінімумом 1 млн загальних клітин ВМ, проаналізованих мульти-параметричною проточною цитометрією (з > 4-х кольорів).
Строга повна відповідь (сПВ)	ПВ як визначено нижче, плюс нормальний коефіцієнт FLC/ відсутність клональних ПК за даними імуногістохімії або 2-4 – кольорової проточної цитометрії.
ПВ	Негативна імунофіксація в сироватці і сечі. Зникнення будь-яких плазмацитом м'яких тканини $\leq 5\%$ ПВ в КМ.
Дуже добра часткова відповідь (ддЧВ)	М-білок виявляється в сироватці та сечі імунофіксацією, але не електрофорезом або $90\%$ або більше зниження М-білка в сироватці та сечі плюс рівні М-білка $< 100$ мг за 24 год.
ЧВ	$\geq 50\%$ зниження сироваткового М-білка і зниженням добового М-білка в сечі на $\geq 90\%$ або до $< 200$ мг протягом доби. Якщо М-білок сироватки і сечі не вимірюється, $\geq 50\%$ -не зниження різниці між залученими і стороннім FLC рівнями необхідно замість критеріїв М-білка. Якщо М-білок сироватки і сечі є невимірюваним і сироватковий free light аналіз також невимірний, $\geq 50\%$ зниження ПК потрібно замість М-білка, за умови, що відсоток базових ПК КМ був $\geq 30\%$ . На додаток до перерахованих вище критеріїв, якщо вони присутні на початку, зменшення розміру плазмацитом м'яких тканин $\geq 50\%$ також потрібно.

Примітка:

ПК - клітини плазми;

КМ - кістковий мозок;

ПВ - повна відповідь;  
 сПВ - строга повна відповідь;  
 ддЧВ - дуже добра часткова відповідь;  
 ЧВ - часткова відповідь;  
 АСО-ПЛР - аллель-специфічна полімеразна ланцюгова реакція;  
 FLC - вільний легкий ланцюг.

### **Коментар робочої групи:**

*В Україні термін «Строга повна відповідь (сПВ)» не використовується у зв'язку з недоступністю СВЛЛ аналізу.*

### **Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH:**

#### **2.6. Рідкісні види мієломи**

Рідкісні види мієломи складають до 7 % усіх видів мієломи та включають плазмоклітинний лейкоз, IgD, IgE, IgM та несекреторну мієлому.

#### **Плазмоклітинний лейкоз**

Плазмоклітинний лейкоз може бути первинним або вторинним щодо множинної мієломи і характеризується наявністю  $\geq 20$  % циркулюючих плазматичних клітин та/або абсолютним рівнем  $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$  (Kyle, 1974).

#### **IgD, E і M мієломи**

Мієлома IgD може становити до 1,8 % від усіх випадків мієломи (Blade & Kyle, 1994; Wechalekar et al., 2005). Постановка діагнозу може бути ускладненою, тому що деякі пацієнти можуть звертатися з дуже незначними або взагалі відсутніми моноклональними піками в електрофорезі сироватки. Слід бути уважним, щоб уникнути помилкового діагнозу несекреторної або мієломи лише легкого ланцюга (Sinclair, 2002). Клінічні ознаки схожі з іншими видами мієломи, але протеїнурія Бенса-Джонса, екстремедулярні ураження, літичні ураження і амілоїдоз є більш поширеними (Jancelewicz et al, 1975). Відносно невелика кількість випадків мієломи IgE була зареєстрована в літературі (Endo et al, 1981; Kairemo et al, 1999). Може існувати клінічна схожість з мієломою IgD, але в обох випадках прогноз несприятливий (Morris et al, in press). З розширенням використання трепанобіопсії кісткового мозку та покращенням якості імуногістоморфології (Feyler et al, 2008; Konduri et al, 2005), мієлома IgM виявляється частіше і може становити до 0,4 % усіх видів мієломи. Важливо, щоб такі випадки відрізнялися від інших порушень секреції IgM, особливо макроглобулінемії Вальденстрема (Avet-Loiseau et al, 2003a). За наявності t(11;14) прогноз залишається незадовільним (Avet-Loiseau et al, 2003b; Feyler et al, 2008, Morris et al, in press).

#### **Несекретуюча мієлома**

Несекретуюча мієлома створює особливі діагностичні труднощі, оскільки відсутній М-протеїн сироватки та екскреція білка Бенса-Джонса в сечі. Аналіз вільних від сироватки легких ланцюгів є інформативним приблизно у двох третин пацієнтів (Drayson et al, 2001).

У той час як клінічні прояви цього варіанту захворювання по суті аналогічні стандартній мієломі, анемія та літичні ушкодження розвиваються частіше, тоді як ниркова недостатність зустрічається рідко (Morris et al, in press).

### 3. Методи візуалізації при мієломі

Значні досягнення в технології візуалізації проводились паралельно з розробками у лікуванні мієломи та можуть відіграти більш помітну роль у визначенні прогнозу в майбутньому (Dugie, 2006). Детальні настанови з використання візуалізації при мієломі вже опубліковані (D'Sa et al, 2007). Основні рекомендації наведено нижче.

#### Рекомендації

- Дослідження скелету залишається методом вибору в діагностиці (ступінь рекомендації B1).
- Дослідження скелету повинно включати: задньо-передню проекції грудної клітки, передньо-задню і бокову проекції шийного відділу хребта, грудного відділу хребта, поперекового відділу хребта, плечових і стегнових кісток, передньо-задню і бокову проекції черепа та передньо-задню проекцію тазу; інші симптоматичні ділянки повинні бути спеціально візуалізовані з відповідною проекцією (ступінь рекомендації B1).
- КТ або МРТ повинні бути використані для уточнення значення неоднозначних двовимірних рентгенологічних обстежень, таких як двозначні літичні ураження, особливо в частинах скелета, що важко візуалізувати на звичайних рентгенограмах, наприклад: ребра, грудина та лопатки (ступінь рекомендації A1).
- Термінова МРТ є діагностичною процедурою вибору для оцінки підозри компресії спинного мозку у хворих з мієломою, з або без колапсу хребта (ступінь рекомендації B, рівень доказовості IIb). Термінова КТ є альтернативою, коли МРТ недоступна, не може бути проведена або протипоказана.
- КТ або МРТ показані, аби відобразити характер, стан та розміри ураження м'яких тканин і, за необхідності, КТ може супроводжувати біопсію тканин (ступінь рекомендації A1).
- Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати рутинне використання позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) або <sup>99m</sup>Techneium Sestamibi (MIBI). Кожна з методик може бути використана в окремих випадках для уточнення попередніх результатів візуалізації, переважно в контексті клінічних випробувань (ступінь рекомендації C2).
- Сцинтиграфія кісток не передбачена в звичайній практиці постановки діагнозу мієломи (ступінь рекомендації A1).
- Рутинна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини не може бути рекомендована у зв'язку з методологічними труднощами техніки та повсюдним використанням бісфосфонатів в усіх пацієнтів з симптоматичною множинною мієломою (ступінь рекомендації A1).

### 4. Ведення поширених екстрених станів у хворих з мієломою

#### 4.1. Підвищена в'язкість плазми крові

Синдром підвищеної в'язкості може розвиватися у пацієнтів з високим рівнем сироваткового імуноглобуліну, особливо IgA і IgG3 типу. Симптоми включають погіршення зору, головні болі, кровотечі зі слизових та задишку у зв'язку з серцевою недостатністю.

Усі пацієнти з високим рівнем білка повинні пройти фундоскопію, яка може продемонструвати розширення вен сітківки, крововиливи і набряк соска зорового нерву. Пацієнти часто мають підвищену в'язкість плазми і симптоми, зазвичай, з'являються, якщо вона перевищує 4 або 5 МПа. Це зазвичай відповідає рівням сироваткових імуноглобулінів: IgM не менше 30 г/л, IgA - 40 г/л та IgG - 60 г/л (Mehta and Singhal 2003). Результати визначення в'язкості плазми не повинні бути використані для визначення потреби в обміні плазми, оскільки це може призвести до затримки, але тестування має проводитися як до, так і після процедури. Симптоматичних пацієнтів слід лікувати шляхом плазмаферезу; ізоволіюмічне кровопускання може бути корисним, якщо можливості для плазмаферезу відсутні на даний момент. Якщо необхідне переливання, має бути виконане обмінне переливання крові. Необхідність подальших обмінів протягом найближчих декількох днів має визначатися на основі симптомів і потреби в переливанні крові. Швидке скорочення рівня білка є обов'язковим і антимієломне лікування повинно бути розпочато в найкоротші терміни.

### Рекомендації

- **Симптоматичну підвищену в'язкість плазми крові слід лікувати шляхом терапевтичного обміну плазми фізіологічним розчином (ступінь рекомендації A1).**
- **Якщо плазмаферез неможливий в даний момент, але наявні симптоми підвищеної в'язкості, розгляньте ізоволіюмічне кровопускання із використанням фізіологічного розчину в якості запобіжного заходу (ступінь рекомендації A1).**
- **Ефективне лікування основного захворювання повинно бути розпочате якомога швидше (ступінь рекомендації A1).**

### 4.2. Гіперкальціємія

До 30 % хворих з мієломою часто звертаються з проявами гіперкальціємії, що виникає внаслідок розвитку основного захворювання. Гостра гіперкальціємія може проявлятися порушеннями функції центральної нервової системи (сплутаність свідомості, оглушення і кома), м'язевою слабкістю, панкреатитом, запором, спрагою, поліурією, скороченням інтервалу Q-T на ЕКГ і гострою нирковою недостатністю. Слід розглядати також альтернативні причини гіперкальціємії, наприклад, гіперпаратиреоз. Лікування основного захворювання повинно бути розпочато якомога швидше одночасно з лікуванням активної гіперкальціємії, щоб мінімізувати у подальшому ураження нирок. Основними напрямками лікування гіперкальціємії є гідратація і використання внутрішньовенних бісфосфонатів.

Легка гіперкальціємія (кальцій в крові з поправкою на альбумін 2,6 – 2,9 ммоль/л) може бути скоригована шляхом пероральної та/або внутрішньовенної регідратації. Гіперкальціємія від помірної до важкої (кальцій в крові з поправкою на альбумін  $\geq 2,9$  ммоль/л) вимагає внутрішньовенної регідратації фізіологічним розчином. Потрібно забезпечити адекватний діурез та розглянути використання внутрішньовенних петльових діуретиків, таких як фуросемід, щоб уникнути об'ємного перевантаження та серцевої недостатності та сприяти екскреції кальцію.

Усі пацієнти з помірною та важкою гіперкальціємією повинні отримувати бісфосфонати. Рандомізоване контрольоване дослідження у пацієнтів з гіперкальціємією внаслідок злоякісного захворювання показало, що золедронова

кислота перевищує за ефективністю памідронат (Major et al, 2001). Якщо рівень кальцію залишається високим через 72 години, може бути надана додаткова доза золедронової кислоти. Зміни у дозуванні необхідні при порушеннях функції нирок, і зниження дози памідронату (30 мг) може бути більш доцільним у хворих з важкою нирковою недостатністю (див. Додаток 3). Пацієнти зі стійкою гіперкальціємією можуть потребувати кортикостероїдів і кальцитоніну.

#### **Рекомендації**

- **При легкій гіперкальціємії (кальцій в крові з поправкою на альбумін 2,6 – 2,9 ммоль/л) необхідно провести регідратацію пероральними та/або внутрішньовенними розчинами (ступінь рекомендації A1).**
- **При помірній та важкій гіперкальціємії (кальцій в крові з поправкою на альбумін > 2,9 ммоль/л) необхідно провести регідратацію внутрішньовенною інфузією і дати фуросемід, якщо необхідно (ступінь рекомендації B1).**
- **Золедронова кислота є найбільш рекомендованим бісфосфонатом в лікуванні гіперкальціємії (ступінь рекомендації B1).**

#### **4.3. Компресія спинного мозку**

Компресія спинного мозку у випадку екстрamedулярного ураження трапляється у 5 % хворих з мієломою (Kyle et al, 2003). Клінічні ознаки залежать від природи компресії спинного мозку (внаслідок кісткових/структурних уражень, змін у м'яких тканинах), рівня компресії, етапу хвороби та швидкості розвитку компресії і зазвичай включають: втрату чутливості, парастезії, слабкість у кінцівках, порушення ходи та функції сфінктерів. Це вимагає невідкладної медичної допомоги: швидкої діагностики та лікування. При клінічній підозрі на компресію спинного мозку слід починати прийом 40 мг дексаметазону на добу протягом 4-х днів та виконати МРТ якомога швидше. Якщо провести МРТ дослідження неможливо через непереносимість або протипоказання, повинна бути виконана термінова КТ. Визначення причини компресії спинного мозку (вона пов'язана з м'якими чи кістковими тканинами) має важливе значення та повинна бути обговорена з нейрохірургом/ортопедичною командою (залежно від місцевих спеціалістів) відразу, якщо виникли будь-які питання щодо необхідності хірургічного втручання.

Хірургічне втручання зазвичай проводиться для екстреної декомпресії в умовах структурної компресії та/або для стабілізації хребта і, як правило, супроводжується (для закріплення) післяопераційною променевою терапією. При ураженні м'яких тканин місцева променева терапія є найбільш бажаним методом лікування, та її слід починати якомога швидше, бажано протягом 24-х годин з моменту діагностики компресії спинного мозку. Відсутні рандомізовані контрольовані дослідження стосовно рекомендацій щодо оптимальної дози променевої терапії та фракціонування, але були опубліковані результати ретроспективного багатоцентрового дослідження 172 пацієнтів з мієломою, що продемонстрували кращі загальні результати в плані поліпшення рухової функції у пацієнтів, які отримували не менше 30 Гр (Rades et al, 2006).

#### **Рекомендації**

- **Слід виконати термінову МРТ і отримати консультацію нейрохірурга та/або онколога (ступінь рекомендації A1).**

- Локальна променева терапія є найбільш ефективним лікуванням позакісткових уражень та її слід розпочинати якомога швидше, бажано протягом 24 годин з моменту встановлення діагнозу. Рекомендована доза 30 Гр за 10 фракцій (ступінь рекомендації B1).
- Хірургічне втручання рекомендується для екстреної декомпресії в умовах кісткової компресії та/або для стабілізації хребта (ступінь рекомендації A1).
- Якщо компресія спинного мозку є симптомом, важливо одночасно проводити швидку діагностику та якомога швидше розпочати системну терапію (ступінь рекомендації A1).

#### 4.4. Ранні інфекції

Мієлома пов'язана зі збільшенням частоти розвитку ранніх інфекцій. Це пов'язано з дефіцитом як гуморального, так і клітинного імунітету, зниженням мобільності і продуктивності життя, що асоціюється як із самим захворюванням, так і результатом його лікування. Авторами виявлено, що до 10 % хворих помирають через інфекційні ускладнення протягом 60-ти днів з моменту діагностики (Augustson et al, 2005). Нейтропенія зазвичай не є фактором ризику при ранніх інфекціях (Augustson et al, 2005).

Існує все більше доказів того, що високі дози кортикостероїдних препаратів у літніх людей або у хворих з низькою продуктивністю можуть бути шкідливими через підвищену токсичність і більш високий рівень смертності в короткостроковій перспективі, тому слід приділити увагу використанню більш низьких доз у цій групі (Ludwig et al, 2009; Morgan et al, 2009; Rajkumar et al, 2010). Навчання пацієнтів, а також цілодобовий доступ до консультацій спеціалістів та лікування мають вирішальне значення для запобігання та ліквідації інфекції при мієломі. Профілактика та лікування інфекцій у хворих з мієломою більш детально обговорюються в настанові з підтримуючої терапії (Snowden et al 2011).

#### Рекомендації

- Повинен бути забезпечений 24-годинний доступ до консультацій спеціалістів для пацієнтів та/або команди першої допомоги (ступінь рекомендації A1).
- Кожного пацієнта з мієломою, що супроводжується гіпертермією слід якомога швидше лікувати антибіотиками широкого спектру дії. Внутрішньовенне введення антибіотиків необхідне при важких системних інфекціях або сепсисі (ступінь рекомендації A1).
- Слід уникати, якщо це можливо, аміноглікозидів (ступінь рекомендації B2).
- Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати рутинне застосування антибіотиків з профілактичною метою (ступінь рекомендації C2).

## 5. Мієломна хвороба кісток

### 5.1. Клінічні ознаки ураження кісток

Ураження кісток зустрічається у 80 – 90 % хворих з мієломою. Розвиток уражень кісток локального або дифузного характеру може призвести до болю, патологічних переломів/компресії спинного мозку і гіперкальціємії (Coleman, 1997; Croucher і Apperley, 1998; Terpos and Dimopoulos, 2005). Ураження кісток скелету знижує фізичну та побутову діяльність таких пацієнтів, тим самим погіршуючи якість життя (Cocks et al, 2007; Terpos і Rahemtulla, 2004; Vogel et al, 2004) та збільшують загальні витрати на лікування.

### 5.2. Переломи кісток

Переломи трубчатих кісток вимагають фіксації та призначення променевої терапії. Променева терапія дозволяє зменшити больовий синдром, а також може сприяти заживленню перелому. Коли великі літичні ураження можуть призвести до нестабільності скелету, слід отримати для окремих пацієнтів консультацію ортопеда для проведення превентивних хірургічних втручань. Спеціалізовані клінічні втручання з приводу больового синдрому, пов'язаного з переломами хребта, у тому числі вертебропластика і кіфопластика, обговорюються в настанові з підтримуючої терапії (Snowden et al, 2011).

#### *Коментар робочої групи:*

*На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні метод хірургічного втручання – кіфопластика у хворих на ММ не виконується.*

#### Рекомендації

- **Локальна променева терапія корисна з метою знеболення; рекомендується доза 8 Гр за одну фракцію (ступінь рекомендації В1).**
- **Переломи довгих кісток вимагають фіксації (стабілізації) та подальшої променевої терапії; рекомендується доза 8 Гр однією фракцією (ступінь рекомендації В1).**

### 5.3. Бісфосфонати

Огляд Кокрейна з використання бісфосфонатів при мієломі (Djulbegovic et al 2002) включав дані 10 плацебо-контрольованих випробувань клодронату, памідронату або етідронату і попереднього огляду дослідження ібандронату. На підставі мета-аналізу даних випробувань був зроблений висновок, що додавання бісфосфонатів до лікування мієломи зменшує ризик переломів хребта та біль, але не покращує виживаність. Дані також свідчили про користь для пацієнтів з і без ураження кісток на момент постановки діагнозу. Рандомізовані дослідження етідронату, клодронату, памідронату, золедронові кислоти й ібандронату у хворих з мієломою вже опубліковані (див. огляд Terpos et al, 2009). Пероральний етідронат, як було показано, неефективний при мієломі і може викликати демінералізацію (Belch et al, 1991). Все ще немає опублікованих рандомізованих досліджень ризедронату або алендронату, а ібандронат не продемонстрував жодного впливу на частоту переломів або виживання (Menssen et al, 2002).

Дослідження натрію клодронату (Lahtinen et al, 1992; McCloskey et al, 2001; McCloskey et al, 1998) показали користь протягом чотирьох років у пацієнтів, які розпочинали хіміотерапію вперше, у тому числі пацієнтів без літичних уражень.

Дослідження з використанням азотовмісних бісфосфонатів показали переваги для пацієнтів з більш розповсюдженою формою захворювання кісток. І памідронат, і золедренова кислота довели свою ефективність у зменшенні кількості ураження кісток (УК) у цій ситуації (Berenson et al, 2001; Rosen et al, 2001; Rosen et al, 2003). Золедренова кислота і памідронат однаково ефективні щодо профілактики УК, хоча не було жодного рандомізованого порівняння і жодного довгострокового аналізу переваги лікування. Золедренова кислота, однак, пов'язана із зменшенням кісткових уражень і нормалізацією N-телопептиду колагену типу 1 (NTX) у деяких дослідженнях (Rosen et al, 2001). Дослідження MRC IX нещодавно засвідчило значні переваги золедренової кислоти над натрієм клодронатом у зменшенні УК (27% проти 35,3%  $P = 0,0004$ ) і в загальній виживаності (ЗВ) (50 проти 44,5 місяців,  $p = 0,0118$ ) і виживаності без прогресування (ВБП) (19,5 проти 17,5 місяців,  $p = 0,0179$ ) відповідно до медіани спостереження 3,7 років (Morgan et al, 2010). Проте, у групі золедренової кислоти була більш висока частота остеонекрозу щелепи, пов'язаного з бісфосфонатом (ОНЦБ) (3,5% проти 0,3%).

Порушення функції нирок були зареєстровані, зокрема, при використанні азотовмісних бісфосфонатів (памідронат і золедренова кислота) й були більш ймовірні при перевищенні рекомендованої дози та швидкості інфузії (Barri et al, 2004; Berenson et al, 1998; Chang et al, 2003; Rosen et al, 2001). Відносно використання препарату у пацієнтів з нирковою недостатністю - виробники надають конкретні рекомендації (див. Додаток 3).

Пероральний кальцій та вітамін D рекомендуються для прийому паралельно з золедреновою кислотою. Щодо памідронату рекомендації відсутні, і його, ймовірно, слід уникати при використанні натрію клодронату, оскільки це може призвести до зниження поглинання перорального бісфосфонату. Усі бісфосфонати пов'язані з ризиком BONJ, особливо азотовмісні внутрішньовенні препарати. Це докладно обговорюється в настанові з підтримуючої терапії (Snowden et al, 2011).

#### Лікування пацієнтів з безсимптомною мієломою

Існує обмаль опублікованих даних, для визначення оптимальних термінів для початку лікування бісфосфонатами. Дослідження щомісячних внутрішньовенних ін'єкцій памідронату порівняно з плацебо у щойно діагностованих пацієнтів, які не потребують хіміотерапії, мало захисний ефект для кісток, хоча інші прояви прогресування не зазнали впливу (Musto et al, 2003). Аналогічні результати були підтверджені із золедреновою кислотою щомісяця протягом одного року, хоча в одного пацієнта таки розвинувся BONJ (Musto et al, 2008).

#### **Рекомендації щодо терапії бісфосфонатами**

- **Терапія бісфосфонатами рекомендується для усіх пацієнтів з симптоматичною множинною мієломою, незалежно від того, чи є очевидними ураження кісток (ступінь рекомендації A1).**
- **І золедренова, і памідронова кислота ефективні відносно профілактики УК (ступінь рекомендації A, рівень доказовості 1b), але попередні дані, що стосуються подовження безпідійної та загальної виживаності у великому рандомізованому дослідженні, дозволяють припустити, що золедренова кислота повинна бути більш рекомендованим бісфосфонатом (ступінь рекомендації B1).**
- **Клодренова кислота менш ефективна, ніж золедренова кислота, але має**



значно нижчий рівень виникнення остеонекрозу щелепи, пов'язаного з застосуванням бісфосфонатів (ступінь рекомендації B1).

- **Немає єдиної думки щодо тривалості терапії бісфосфонатами. Стандарт медичної допомоги до теперішнього часу полягав у терапії бісфосфонатами протягом невизначеного часу. Однак, враховуючи ризик розвитку остеонекрозу щелепи, пов'язаного з бісфосфонатом, розумно розглянути припинення терапії за певних обставин, наприклад, у тих пацієнтів, які досягли ПВ або ддЧВ з трансплантацією та/або комбінацією нової терапії і не мають активного захворювання кісток; це повинен визначати гематолог, який здійснює лікування. За відсутності точних даних тривалість терапії повинна враховувати індивідуальні фактори, такі як стан ремісії, ступінь ураження кісток, функції нирок та вподобання пацієнта. У пацієнтів, які припинили терапію бісфосфонатами, терапія повинна бути відновлена під час загострення (ступінь рекомендації C2).**
- **Необхідно ретельно контролювати функцію нирок і знижувати дози згідно з рекомендаціями виробника. Рекомендації з використання бісфосфонатів у пацієнтів з нирковою недостатністю наведено у Додатку 3 (ступінь рекомендації A1).**
- **На сьогодні немає достатніх доказів, щоб рекомендувати використання бісфосфонатів у хворих з безсимптомною мієломою (ступінь рекомендації C2).**
- **Стоматологічна оцінка повинна проводитися перед початком в/в терапії бісфосфонатами (ступінь рекомендації A1).**

## **6. Ниркова недостатність**

### **6.1. Поширеність і патофізіологія**

Ниркова недостатність є частим і потенційно серйозним ускладненням мієломи, що виникає у 20 – 25 % пацієнтів на момент встановлення діагнозу (Knudsen et al, 1994) і у 50 % пацієнтів розвивається під час хвороби (Eleutherakis-Papaiaikovou et al, 2007; Kyle, 1975). Приблизно у половини пацієнтів можна знизити ризик виникнення ниркової недостатності, але решта будуть мати порушення функції нирок, а з них 2 – 12 % потребуватимуть замісної ниркової терапії (Clark et al, 1999). Ниркова недостатність виникає в результаті шкоди, заподіяної нирковим канальцям вільними легкими ланцюгами (канальцева нефропатія або "мієлома нирок"). Безліч інших нефротоксичних процесів, включаючи зневоднення, гіперкальціємію, нефротоксичні препарати й інфекції, також можуть сприяти цій реакції (Clark et al, 1999; Haubitz і Peest, 2006; Penfield, 2006). Ризик ураження нирок прямо пропорційний рівню екскреції вільного легкого ланцюга в сечі і не пов'язаний з класом легкого ланцюга або наявністю чи відсутністю цілого парапротеїну. Лише 2 % пацієнтів без екскреції вільного легкого ланцюга в сечі мають ниркову недостатність. Цей відсоток збільшується до 50 % з більш високим рівнем екскреції вільного легкого ланцюга в сечі (Drayson et al, 2006).

Пацієнти з нирковою недостатністю мають високий показник ранньої смертності. З 367 щойно діагностованих пацієнтів з мієломою з сироватковим креатиніном > 199 ммоль/л - 29,4 % померли протягом 60-ти днів з моменту діагностики (Augustson, 2005). У цьому дослідженні 43 з 299 випадків смерті протягом 60-ти днів були віднесені повністю до ниркової недостатності. Тому дуже

важливо запобігти нирковій недостатності, а якщо вона виникає - знизити її ступінь, оскільки це дозволить значно поліпшити виживаність (Knudsen et al, 2000).

## **6.2. Попередження ниркової недостатності**

Рання діагностика як нового випадку мієломи, так і рецидиву, забезпечує раннє призначення лікування і, отже, запобігання ураженню нирок (Augustson et al, 2005; Drayson et al, 2006). Діагноз хвороби легких ланцюгів може бути пропущений, якщо сеча не відправлена в лабораторію, і сироватковий рівень вільного легкого ланцюга не вимірюється (Pratt, 2008). Рецидив з підвищенням рівня вільних легких ланцюгів і відсутніми змінами в усьому парапротеїні (просочування легкого ланцюга) зустрічається у 5 % пацієнтів з множинною мієломою IgG і 15 % пацієнтів з множинною мієломою IgA (Mead and Drayson, 2009). Ниркову функцію можна оптимізувати шляхом забезпечення прийому великої кількості рідини, не менше 3 л/добу (Рада з медичних досліджень (MRC) робоча група з лейкемії у дорослих, 1984), і усі пацієнти повинні бути проінформовані щодо важливості цього процесу протягом усього часу протікання хвороби. Слід уникати потенційно нефротоксичних препаратів, у т.ч. аміноглікозидів та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

## **6.3. Раннє лікування ниркової недостатності**

Мета початкового лікування полягає в усуненні причин та швидкому зниженні навантаження на ниркові канальці. Гіперкальціємія повинна бути скорегована бісфосфонатами із відповідним їх дозуванням, тому що нирки – це єдиний маршрут їх екскреції (див. Додаток 3). Інфекцію слід лікувати активно, прийом нефротоксичних препаратів слід призупинити, а пацієнтам провести регідратацію. Зневоднення з будь-якої причини призведе до збільшення концентрації легких ланцюгів, що надходять до канальців нирок. Відновлення функції нирок може бути досягнуто за рахунок введення рідини внутрішньовенно, для досягнення виділення сечі більше 3 л/добу (MRC, 1984). Заміну об'єму слід здійснювати з огляду на центральний венозний тиск при зменшенні ниркового виходу. Немає достатніх доказів на підтримку алкалінізації сечі (Iggo, 1997). Слід звернутися за консультацією до нефролога, якщо функція нирок не покращується протягом 48 годин з моменту початкового втручання, та має бути налагоджений тісний зв'язок між гематологом і нефрологом для оптимізації результату. Бажано провести біопсію нирки, аби допомогти скорегувати лікування, але це не є істотним.

Фізичне видалення легких ланцюгів шляхом плазмаферезу (ПФ) теоретично корисне при канальцевій нефропатії. Дані двох ранніх невеликих рандомізованих досліджень були суперечливими (Johnson et al, 1990; Zucchelli et al, 1988), а результати наступного рандомізованого контрольованого дослідження (Clark et al, 2005) були непереконливими. Результати подальших досліджень у Великобританії з ПФ і гемодіалізу дотепер ще очікуються.

Зменшення продукції легких ланцюгів клоном плазматичних клітин є найбільш ефективним механізмом скорочення накопичення легких ланцюгів у нирках. У цих умовах високі дози дексаметазону ефективні лише в якості монотерапії (Alexanian et al, 1992) і можуть зменшити у сто разів СВЛЛ протягом 2-х тижнів при чутливій формі захворювання. Нижчі рівні пов'язані з нирковим відновленням (Drayson et al, 2009; Hutchison et al, 2008).

Прийом високих доз дексаметазону перорально має бути розпочатий без

затримки. у той час як приймається остаточне рішення щодо хіміотерапії. Вимірюванням сироваткових вільних легких ланцюгів у перші 2 тижні можна ідентифікувати пацієнтів, які не реагують на антимієломну терапію. Необхідна подальша робота, щоб оцінити, як ці результати можуть вплинути на рішення щодо лікування в майбутньому. Висока рання смертність пацієнтів з мієломою та нирковою недостатністю зазвичай пов'язана з інфекцією, що приєднується та яку можна попередити. Ретельне спостереження і раннє інтенсивне лікування інфекційних захворювань є істотним для зниження показників ранньої смертності.

#### **Рекомендації щодо раннього лікування ниркової недостатності**

- **Має проводитись активна дегідратація не менше 3 літрів фізіологічного розчину щодня (ступінь рекомендації A1).**
- **Лікуйте причинні стани: наприклад гіперкальціємію, сепсис і гіперурікемію та припиніть прийом нефротоксичних препаратів, зокрема НПЗП (ступінь рекомендації A1).**
- **Розгляньте фізичні методи видалення вільних легких ланцюгів з крові (плазмаферез, гемофільтрація) в рамках клінічних випробувань (ступінь рекомендації C2).**
- **Вводьте високі дози дексаметазону, якщо вони не протипоказані, до початку остаточного лікування, що повинне розпочатися без затримки.**
- **Контролюйте рівні сироваткових вільних легких ланцюгів (ступінь рекомендації B1).**
- **Активно виявляйте та лікуйте інфекції (ступінь рекомендації A1).**
- **Пацієнти з нирковою недостатністю потребують зміни дози бісфосфонатів, та ризик ниркових ускладнень може бути вищим у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Рекомендації з використання бісфосфонатів у пацієнтів з нирковою недостатністю наведені у Додатку 3 (ступінь рекомендації A1).**

#### **7. Індукційна терапія, включаючи лікування значної токсичності і колекцію стовбурових клітин**

Основною метою лікування мієломи є пригнічення росту пухлини, покращення якості та збільшення тривалості життя. Цієї мети можливо досягти шляхом поєднання терапії, спрямованої на конкретне захворювання та підтримуючої терапії. Тактику лікування визначають індивідуально. За можливості, призначається високодозова терапія, однак більшості хворих вона не підходить у зв'язку з віком, супутніми захворюваннями або поганим загальним станом. Рішення щодо лікування мають бути переглянуті МДГ та повинні враховувати індивідуальні чинники та вибір пацієнта.

Впровадження нових препаратів, таких як талідомід, леналідомід та бортезоміб (зазвичай у поєднанні з дексаметазоном), призвело до суттєвого поліпшення виживаності хворих з мієломою (Kumar et al, 2008a). Проте, потрібно ще багато зробити, щоб визначити кращу послідовність та комбінацію методів лікування. Тому дуже важливо щоб, за можливості, пацієнти брали участь у клінічних випробуваннях. Оскільки багато пацієнтів з мієломою живуть довше, вплив терапії на якість життя особливо важливий.

Багато досліджень, як в умовах пересадки так і без, припускають зв'язок між максимальною досягнутою відповіддю та довгостроковим результатом після первинної терапії, а також те, що збільшення показника повної ремісії після

трансплантації призводить до збільшення тривалості ВБП та ЗВ (Lahuerta et al, 2008; van de Velde et al, 2007). Таким чином, покращення глибини відповіді стає все більш важливою метою.

### 7.1. Індукційна терапія та високодозова хіміотерапія (ВДХТ), включаючи лікування інфекційних ускладнень

Для пацієнтів, у яких ВДХТ запланована або є можливою у майбутньому, метою індукційного лікування є досягнення глибокої ремісії швидко, з мінімальною токсичністю та збереженням кровотворної функції стовбурових клітин, щоб забезпечити успішну мобілізацію стовбурових клітин периферичної крові (СКПК).

До введення нових методів лікування, стандарт медичної допомоги для пацієнтів у яких були заплановані ВДХТ та трансплантація аутологічних стовбурових клітин (ТАСК), полягав у використанні індукційної терапії, заснованої на високих дозах дексаметазону, такої як VAD (вінкристин, доксорубіцин і дексаметазон) або пов'язані з ним інфузійні режими. Ці комбінації були пов'язані з показником відповіді 55 – 84 % і ПВ 8 – 28 % (Alexanian et al, 1990; Gore et al, 1989; Samson et al, 1989), хоча слід зазначити, що нинішнє визначення ПВ є більш точним. При цьому спостерігалась значна гематологічна токсичність, а необхідність центрального венозного доступу призвела до помітної поширеності інфекційних ускладнень та тромбозу.

У таблиці 7 наведено резюме доказів і профілі токсичності для нових препаратів. Стратегії профілактики та лікування відомих побічних ефектів включені у відповідні розділи і в розділ 7.3.

**Таблиця 7. Порівняння побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням мієломи новими препаратами**

	Талідомід	Бортезоміб	Леналідомід

#### Загальні питання щодо призначення препаратів

- Рекомендації щодо зниження дози цитотоксичних препаратів, таких як мелфалан і циклофосфамід, в умовах низьких кількісних показників крові належним чином прописані у локальних настановах з клінічної практики та резюме характеристик продукту (SPC). Орієнтиром для початку лікування кількість нейтрофілів має бути на рівні  $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$  і тромбоцитів від  $> 50$  до

75 x 10<sup>9</sup>/л. Лікування має бути відтерміноване, доки не будуть досягнуті ці рівні, якщо цитопенія не вважається наслідком інфільтрації кісткового мозку.

- Мієлома часто призводить до анемії на момент встановлення діагнозу, тоді як тромбоцитопенія частіше зустрічається в термінальній стадії захворювання. Резерв кісткового мозку зазвичай покращується з ефективною терапією мієломи.
- Ниркова або печінкова недостатність можуть посилити медикаментозну мієлосупресію.
- Г-КСФ може зменшити/запобігти тяжкій нейтропенії і повинен розглядатися відповідно до локального протоколу.
- Слід звернути увагу на SPC.
- Призначення препаратів має здійснюватися після консультації з фармацевтом.

### 7.1.1. Режими, що містять Талідомід

Талідомід має кілька механізмів дії при мієломі, включаючи антиангіогенну активність, інгібування фактора некрозу пухлини (ФНП- $\alpha$ ), стимуляцію секреції інтерферону (ІФН- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), індукцію апоптозу та регуляцію експресії молекул адгезії (Hideshima et al, 2000). Він був першим з низки нових препаратів, що поліпшив показники виживаності при мієломі, та почав широко використовуватися як складова індукційної терапії.

#### Докази використання режимів, що містять талідомід, в якості індукції перед ТАСК

Ретроспективний аналіз дослідження випадок-контроль порівняння груп пацієнтів, які лікувалися VAD в якості індукційної терапії, та пацієнтів, які отримували талідомід/дексаметазон. Це показало значно більш високий показник відповіді у групі талідоміду на відміну від групи VAD ( $p < 0,001$ ) (Cavo et al, 2005). В подальшому кілька рандомізованих досліджень III фази оцінювали комбінації, що містять талідомід в якості індукційної терапії, хоча не всі з цих досліджень використовували ці схеми індукційної терапії саме як індукцію перед високодозовою терапією. Результати досліджень, що порівнюють талідомід з традиційною індукційною терапією, наведено у Додатку 2, таблиця 1.

Загалом, використання талідоміду і дексаметазону в якості індукційної терапії не дає ідеальних показників ефективності після ТАСК. Дослідження NOVON III фази, що порівнює TAD (талідомід, доксорубіцин і дексаметазон) з VAD, дійсно показує покращення загального рівня відповіді, у тому числі суттєвої відповіді, і покращення ВБП після ТАСК (Lokhorst et al, 2010). Проте, не спостерігалось пріоритету виживаності у групі талідоміду, тому що ці пацієнти мали менш тривалу виживаність після рецидиву. MRC IX дослідження порівнювало CVAD (циклофосфамід, вінкрисин, доксорубіцин і дексаметазон) із STD (циклофосфамід, талідомід і дексаметазон). Попередні результати показали більш високий рівень відповіді у групі STD, але інформація щодо переваг для ВБП і ЗВ не отримана. В даний час це комбінація, що найбільш широко використовується у Великобританії після демонстрації того, що вона може бути безпечно й ефективно використана у великих багаточентрових клінічних випробуваннях. Мобілізація та забір стовбурових клітин не зазнають негативного впливу від використання режимів, що містять талідомід.

#### Токсичність талідоміду

Основна негематологічна токсичність талідоміду та її лікування описано в таблиці нижче.

**Таблиця 8. Важливі токсичні властивості талідоміду**

- Венозна тромбоемболія: найвищий ризик при постановці діагнозу і в поєднанні з традиційною хіміотерапією і/або високими дозами дексаметазону. Усі пацієнти потребують оцінки ризику для проведення профілактики тромбозів (див. розділ 7.3.2).
- Сенсорна периферична невропатія: досить поширена і зазвичай кумулятивна. Вона може тривати протягом багатьох місяців після припинення прийому талідоміду. Резюме ключових рекомендацій настанови з підтримуючої терапії щодо лікування гострої периферичної невропатії наведено в розділі 7.3.1. Необхідні також цільові опитування, ретельний клінічний моніторинг та швидке скорочення дози, якщо розвиваються симптоми (див. табл. 11.).
- Запори: необхідно заздалегідь призначати проносні препарати.
- Гематологічна токсичність: трапляється рідко, і зниження дози практично непотрібне.
- Сонливість: вечірній прийом препарату зводить це до мінімуму й ефект з часом знижується.
- Висип: може мати різноманітний характер та реагує на зниження дози. Рідко, синдром Стівена-Джонсона.
- Аритмія: може бути виявлена серцева аритмія, що є відносним протипоказанням. Необхідний огляд кардіолога на початку лікування особливо у пацієнтів без вираженої симптоматики.
- Дисфункція щитовидної залози: перевірте базові функції щитовидної залози на початку терапії і пізніше повторно, кожні 6 місяців. Пацієнти, які отримують препарати тироксину повинні ретельно перевіряти функцію щитовидної залози, оскільки дозування може змінитися під час терапії талідомідом.
- Вроджені вади розвитку внаслідок впливу на плід: не було зареєстровано жодного випадку вроджених дефектів у плоду у хворих на мієлому, які лікувались талідомідом. Необхідно дотримуватись протоколів управління ризиками для мінімізації ризиків в усіх пацієнтів, включаючи суворі заходи контрацепції для чоловіків та жінок.

### **7.1.2. Режими, що містять бортезоміб**

Докази щодо використання режимів, що містять бортезоміб, в якості індукції перед ТАСК

Інгібітор протеаз бортезоміб (Велкейд®, раніше PS-341) є активним у якості монотерапії у пацієнтів з нелікованою мієломою (Anderson et al, 2006). Дослідження II фази у 60 пацієнтів показало, що рівень відповіді (РВ) становить 28 % з ПВ 10 %, але декілька випробувань II фази підтвердили більш високі рівні відповіді, коли бортезоміб поєднується з дексаметазоном та/або хіміотерапією у раніше нелікованих пацієнтів, які є кандидатами для ТАСК. Це показало рівень відповіді від 66 до 95 % з ПВ (там, де представлені звіти) 6 – 24 %; деталі цих досліджень наведено у Додатку 2 (табл. 2).

Два великі випробування III фази були зареєстровані і надали докази того, що терапія на основі бортезомібу є успішним індукційним режимом перед TACK. Група IFM завершила рандомізоване дослідження III фази, що порівнювало 4 курси VAD з бортезомібом/дексаметазоном у 482 пацієнтів віком до 65 років (Harousseau et al, in press). У цьому дослідженні і дослідженні HOVON, що порівнювало PAD (бортезоміб, доксорубіцин і дексаметазон) і VAD (Sonneveld et al, 2008), ПВ або ПВ/близько ПВ значно збільшилися після TACK в групі бортезомібу. Дослідження IFM показало значне подовження ВБП, але це не призвело до збільшення ЗВ.

#### Токсичність бортезомібу

Бортезоміб необхідно вводити внутрішньовенно. Найчастіші токсичні ефекти наведені у Таблиці 9. Усі їх можна передбачити, але вони вимагають активного лікування, тому були розроблені конкретні рекомендації для їх профілактики та лікування. Проформа для раннього виявлення побічних ефектів у пацієнтів, які отримують лікування бортезомібом, розроблена і наведена у Додатку 4. Ключем до ефективного використання бортезомібу є оптимальне лікування гострих ускладнень, що дозволяє підтримувати максимальну тривалість терапії. Останні дані з протоколів, що включають бортезоміб, припускають, що щотижневий режим є настільки ж ефективним але пов'язаний з меншою невропатією, аніж режим - два рази на тиждень (Gay et al, 2009; Mateos et al, 2010). В усіх випробуваннях, описаних вище, мобілізація стовбурових клітин не піддавалася впливу терапії бортезомібом, а гематологічне відновлення було адекватним після ВДХТ з реінфузією стовбурових клітин.

#### **Таблиця 9. Важливі токсичні властивості бортезомібу**

- Периферична невропатія: переважно сенсорна і больова, як правило, прогресуюча та зворотня. Поширеність, клінічні особливості та фактори ризику для розвитку бортезоміб-індукованої периферичної невропатії (БІПН) докладно описані в огляді Mohty, 2010. Резюме ключових рекомендацій настанови з підтримуючої терапії щодо лікування гострої периферичної невропатії наведено в розділі 7.3.1. Вона лікується шляхом раннього виявлення, зниження дози (див. табл. 11) та знеболенням.
- Шлунково-кишкова токсичність: запор, діарея, здуття живота і біль. Пацієнти повинні бути попереджені про можливі симптоми. Важка діарея є відносно рідкісним явищем, але окремі пацієнти з тяжкою діареєю, які не реагують на лоперамід, можуть потребувати госпіталізації для гідратації, оскільки мають ризик розвитку преренальної гострої ниркової недостатності.
- Ортостатична гіпотензія і переднепритомний стан вторинні щодо вегетативної невропатії: попередня гідратація фізіологічним розчином перед кожною дозою бортезомібу є корисним профілактичним заходом. Проведіть скринінг на переднепритомний і непритомний стан та оцініть постуральне падіння на початку кожного циклу лікування. Введення 500 мл фізіологічного розчину перед кожною дозою бортезомібу може поліпшити переносимість препарату.
- Багато пацієнтів потребують корекції дози їх звичайних антигіпертензивних засобів протягом усього терміну терапії бортезомібом.
- Тромбоцитопенія: зазвичай прогресує протягом 21-денного циклу з відновленням

до наступного циклу. Проведіть повний аналіз крові в 1-й і 8-й дні; розгляньте зниження дози, якщо тромбоцитів  $< 30 \times 10^9$  в 1-ий день, і проведіть переливання тромбоцитів, якщо їх  $< 30 \times 10^9$  в будь-який інший день лікування.

• Втома.

Нейтропенія, вторинна стосовно бортезомібу, не є поширеною але тромбоцитопенія є частим клінічним симптомом з найнижчим рівнем на 11-й день, проте, зазвичай, відновлюється до базового рівня до початку наступного циклу. Кількість тромбоцитів повинна становити  $> 30 \times 10^9/\text{л}$  для лікування і пацієнти можуть отримувати переливання тромбоцитів, аби досягти цього. Якщо кількість тромбоцитів  $< 30 \times 10^9/\text{л}$  у 1-й день, слід розглядати зниження дози, наприклад, до  $1 \text{ мг}/\text{м}^2$ . Тромбоцитопенія, як правило, стає менш тяжкою під час лікування. Немає рекомендованого зниження дози для пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю. Профілактика ацикловіром рекомендується у зв'язку зі зростанням поширеності інфекції вітряної віспи. Венозна тромбоемболія не пов'язана з бортезомібом окремо або в комбінації, тому профілактика не вимагається.

### 7.1.3. Режими, що містять леналідомід

Леналідомід (Revlimid) є пероральним аналогом талідоміду, який має різні побічні ефекти. Він має більше потенціалу *in vitro*, включаючи інгібування ангиогенезу, модуляцію цитокінів і Т-клітинну ко-стимуляцію, ніж талідомід (Coral & Kaplan, 1999; Haslett et al, 2003; Hideshima et al, 2000).

#### **Коментар робочої групи:**

*Станом на 01.05.2015р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою леналідомід не зареєстрований в Україні.*

#### Докази щодо використання режимів, що містять леналідомід, в якості індукції перед АТС

Кілька досліджень II фази леналідоміду з дексаметазоном +/- хіміотерапією продемонстрували високі показники відповіді 76 – 91 % та їх дані наведено в Додатку 2 (табл. 3). У дослідженні за участю 34 пацієнтів, які отримували комбінацію 25 мг на добу леналідоміду (у 1–21-ший дні з 28-денного циклу) з високими дозами дексаметазону, в усіх пацієнтів, які пройшли мобілізацію стовбурових клітин, зібрили достатню їх кількість (Rajkumar et al, 2005). Незважаючи на це, було висловлено занепокоєння щодо нездатності зібрати адекватну кількість стовбурових клітин після тривалого лікування леналідомідом і, як наслідок, в даний час рекомендується, збір стовбурові клітини впродовж 6-ти місяців після початку терапії леналідомідом (Kumar et al, 2007).

#### Токсичність леналідоміду

Вважається, що леналідомід переноситься краще, ніж талідомід. Зокрема, він не викликає значної сонливості, запору або невропатії. Найчастішою токсичністю ступеня  $> 3$  є мієлосупресія (яку зазвичай можна подолати зменшенням дози та підтримкою фактора росту, за необхідності) та тромбоз. Рекомендації стосовно тромбопрофілактики описані в розділі 7.3.2. Загальний аналіз крові слід проводити на початку лікування, щотижня протягом перших 2-х місяців лікування і щомісяця після



цього. Коригування дози рекомендується для уникнення нейтропенії або тромбоцитопенії 3 або 4 ступеня. У пацієнтів з порушеннями функції нирок частіше виникають гематологічні ускладнення (Veber, 2006). Коригування дози (табл. А) рекомендується в межах SPC для уникнення 3 або 4 ступеня тромбоцитопенії (табл. В), нейтропенії (табл. С) та ниркової недостатності (табл. D) – див. Додаток 3.

#### **Таблиця 10. Основні токсичні властивості леналідоміду**

- Цитопенія: необхідний регулярний моніторинг крові (щотижня протягом перших 2 курсів); пацієнти можуть потребувати введення Г-КСФ.
- Венозна тромбоемболія: рекомендується профілактика тромбозів (рекомендації див. розділ 7.3.2).
- Запор.
- Втома.
- Невропатія зустрічається рідше, ніж при лікуванні талідомідом або бортезомібом. Леналідомід може підходити для пацієнтів з невропатією, пов'язаною як з хворобою, так і з лікуванням, але у пацієнтів із уже наявною невропатією може розвинути погіршення симптомів.
- Висип на шкірі.
- М'язеві судоми.
- Дисфункція щитовидної залози.
- Діарея, особливо при тривалому використанні.

Нейтропенія і тромбоцитопенія є найбільш поширеними видами токсичності 3–4 ступеня. У пацієнтів з рецидивом кількість випадків становила 35,4 % і 13 %, відповідно, у 2-х великих рандомізованих дослідженнях (ММ-009 і ММ-010) (Dimopoulos et al, 2009a). Ризик мієлосупресії може бути вищим у пацієнтів, які проходили в останній час ( $\leq 1$  року) високодозову терапію та ТАСК. Важливо, що кількість випадків невропатії є низькою, невропатія 3+ ступеня виникає у менш ніж 5 % пацієнтів з рецидивом мієломи (Richardson et al, 2006).

#### **7.1.4. Комбінації за участю двох або більше нових препаратів в якості індукційної терапії до ТАСК**

Існують дані щодо високого рівня відповіді та високого рівня ПВ для комбінацій за участю більш, ніж одного нового препарату (Lonial і Cavenagh, 2009), але потрібні додаткові дані щодо профілю токсичності цих комбінацій та залишається питання, чи зможуть ці досягнуті ПВ трансформуватися до більш тривалих ВБП і ЗВ після ТАСК. Такі комбінації як бортезоміб, талідомід, дексаметазон (VTD), мали рівень відповіді 82–92 % з ПВ 18–29 % (Cavo et al, 2009; Rosiñol et al, 2009) без збільшення серйозних побічних ефектів в комбінації трьох препаратів (Cavo et al, 2009). Декілька інших комбінацій досліджувалися у випробуваннях II фази (див. Додаток 2, табл. 3).

#### **7.2. Лікування на початковому етапі, коли ВДХТ не планується**

Метою терапії у старших пацієнтів та яким ВДХТ не показано, є досягнення максимальної тривалої відповіді з мінімальною, пов'язаною з лікуванням, токсичністю. Ці пацієнти складають гетерогенну групу і по-різному переносять терапію. Лікування може потребувати змін у хворих з важким загальним станом.

Великий мета-аналіз показав, що комбінація перорального мелфалану та

преднізолону (MP) так само ефективна, як і комбіновані режими з внутрішньовенними препаратами (Myeloma Triallists' Collaborative Group, 1998). Мелфалан і циклофосфамід, як показали попередні рандомізовані дослідження, такі ж ефективні (MRC, 1971). Таким чином, у минулому ці препарати, як правило, з преднізолоном, сформували основу першої лінії терапії у цій групі пацієнтів.

#### *Режими, що містять талідомід*

Використання талідоміду у цих умовах також широко досліджувалося. Дослідження III фази, де порівнювали талідомід та дексаметазон (TD) з дексаметазоном у пацієнтів із середнім віком 65 років - показало значну перевагу щодо відповіді і часу до прогресування (ЧДП) у групі TD після 4 циклів, хоча негематологічна токсичність 3 або вище ступеня була відмічена в 67 % пацієнтів, які отримували TD (Rajkumar et al, 2006). Тільки одне дослідження безпосередньо порівнювало TD з MP (Ludwig et al, 2009). Це дослідження III фази 298 літніх пацієнтів показало кращу відповідь у групі TD, але ВБП і ЧДП були схожі в обох групах. Проте, загальна виживаність була значно нижчою в групі TD, і вважалося, що пацієнти більш старшого віку (60 % популяції становили пацієнти віком від 70 до 79 років) не можуть переносити високі дози талідоміду та дексаметазону.

П'ять рандомізованих досліджень порівнювали пероральний режим MP з MPT (мелфалан, преднізолон і талідомід) в якості першої лінії терапії у літніх пацієнтів; результати цих досліджень наведено у Додатку 2, табл. 5. Незважаючи на відмінності у дозах усіх 3 препаратів між 5 дослідженнями, всі показали високі рівні відповіді і ВБП у групі MPT і два показали вищу ЗВ (Facon et al, 2007; Hulin, 2009). Неспроможність інших досліджень отримати подібний результат, ймовірно, пояснюється ефективною терапією порятунку, яка включає нові препарати при рецидиві (Gulbrandsen et al, 2008; Palumbo et al, 2008a; Wijermans et al, 2008).

Більшість рандомізованих досліджень показали, що дози талідоміду вище 200 мг/день погано переносяться літніми пацієнтами. В основному, пацієнти які отримували MPT в наведених вище випробуваннях, дійсно мали підвищений рівень побічних ефектів, зокрема, цитопенію, тромбоз, втому і периферичну невропатію.

Враховуючи історичну еквівалентність циклофосфаміду до мелфалану, дослідники Великобританії розробили альтернативний до MPT режим, що містить циклофосфамід, талідомід та дексаметазон (CTD). У пацієнтів більш старшого віку із супутньою патологією застосовуються редуковані дози (CTDa). CTDa був використаний у неінтенсивній групі IX дослідження міеломи. Попередні результати цього дослідження показують високі рівні відповіді для CTDa порівняно з MP і свідчать про таку саму ефективність, як і MPT, хоча дані по ВБП і ЗВ все ще не доступні (Morgan et al, 2009).

#### *Режими, що містять бортезоміб і леналідомід*

Нові препарати, бортезоміб (Велкейд®, V) і леналідомід (Revlimid, R), також ефективні при використанні в поєднанні зі кортикостероїдами +/- алкілатами. Дослідження III фази, що порівнювало M, P і бортезоміб (VMP) з MP, показало кращі рівні відповіді, ВБП і ЗВ у групі VMP (San Miguel et al, 2008b). Це включало 30 % ПВ проти 4 % з MP, ( $p < 0,001$ ) і медіану ВБП 24 місяців проти 16,6 місяців з MP. Режим VMP в цілому добре переноситься, хоча симптоми периферичної невропатії (ступінь III або вище) були відмічені у 13 % хворих. Вони зникали або посилювалися у 75 % випадків, у середньому, протягом 60 днів. Пацієнти, які отримують VMP, також мали

більш високу частоту шлунково-кишкових ускладнень та втому. Більш пізні випробування досліджували прийом бортезомібу один раз на тиждень в модифікованому режимі VMP, що забезпечив аналогічні показники відповіді, але знижену токсичність, особливо невротоксичність (Mateos et al, 2010). Комбінація M, P і леналідоміду (MPR) також вивчається. Дослідження I/II фази показало схожі рівні відповіді на MPT з низькою частотою негематологічних побічних ефектів (Palumbo et al, 2007). Відносна ефективність леналідоміду з низькою дозою дексаметазону (Rd) при порівнянні з режимами на основі мелфалану на даний час досліджується у випробуванні III фази (Palumbo et al, 2009).

Рандомізоване дослідження 445 пацієнтів, що порівнювало леналідомід з високими або низькими дозами дексаметазону у вперше діагностованих випадках мієломи, показало значні переваги низьких доз дексаметазону в плані загальної виживаності протягом 1 року (96 % проти 86 %,  $p=0,0002$ ) (Rajkumar et al, 2010). З цієї причини, дослідження було припинено достроково, а пацієнти, які отримували високі дози дексаметазону були переведені на низькі дози. Рішення стосовно дозування дексаметазону повинно прийматися у індивідуальному порядку та базуватися на оцінці супутніх захворювань, переносимості препарату та загальному стані пацієнта.

### **Плазмоклітинний лейкоз**

Результат звичайної хіміотерапії є незадовільним, оскільки відомо, що медіана виживання становить 8–12 місяців (Dimopoulos et al, 1994; Garcia-Sanz et al, 1999), хоча покращення результатів спостерігається при використанні аутологічної трансплантації (Drake et al, 2010) та лікуванні бортезомібом (Finnegan et al, 2006).

### ***Коментар робочої групи:***

*Комбінація бендамустіна з преднізолоном (схема VP) нещодавно введена в арсенал лікування хворих з вперше діагностованою MM, яким понад 65 років, які не є кандидатами для проведення ВДХТ, з клінічними проявами нейропатії, що перешкоджає використанню терапії з включенням талідоміду та бортезомібу. Підставою для використання цієї програми стали результати рандомізованого дослідження III фази в порівнянні її ефективності з традиційною раніше терапією за схемою MP (Pönnisch et al, 2006). Загальна частота ремісій склала 75% в групі VP і 70% в групі MP. Рівень повних ремісій був достовірно вищим в групі VP в порівнянні з групою MP (32% проти 13%;  $P < 0.01$ ). Максимальна відповідь в групі VP була досягнута достовірно раніше порівняно з групою MP (6.8 циклів терапії проти 8.7 циклів відповідно;  $P < 0.02$ ). Час до терапевтичної невдачі, тривалість ремісії і якість життя пацієнтів також були достовірно вищі в групі бендамустіна [3,4,5].*

### **Резюме рекомендацій з лікування**

- **Хіміотерапія повинна призначатися досвідченим лікарем за участю спеціаліста з хіміотерапії – фармацевта (ступінь рекомендації A1).**
- **Слід дотримуватися, де можливо, рекомендацій SPC щодо корекції дози хіміотерапевтичних препаратів та використання Г-КСФ підтримки (ступінь рекомендації A1).**
- **Пацієнти повинні отримувати відповідним чином встановлені дози, щоб забезпечити нормальне функціонування нирок і печінки (ступінь рекомендації A1).**
- **Пацієнти з цитопенією на початку лікування через обмеженість резервів**

кісткового мозку потребують більш частого моніторингу та корекції дози (ступінь рекомендації A1).

- Усі пацієнти повинні розглядатися як кандидати щодо участі в клінічних дослідженнях (ступінь рекомендації A1).
- Вибір терапії повинен враховувати переваги пацієнта, супутні захворювання і профіль токсичності (ступінь рекомендації A1).

#### ***Конкретні рекомендації з індукційної терапії до високодозової хіміотерапії (ВДХТ)***

- VAD або монотерапія дексаметазоном не повинні часто використовуватись у якості індукційної терапії (ступінь рекомендації A1).
- Індукційні схеми повинні включати принаймні один новий препарат (ступінь рекомендації A1).
- Приклади схем індукційної терапії, що мають переваги перед VAD з точки зору рівнів відповіді, включають STD, TAD, бортезоміб/дексаметазон і PAD (ступінь рекомендації A1).
- Рішення щодо найбільш придатної схеми індукційної терапії для окремих пацієнтів потребують оцінки низки факторів, таких як функції нирок, ризик тромбозу та вже існуючі невропатії, хоча слід розуміти, що деякі препарати зазвичай не фінансуються в якості початкової терапії у Великобританії. STD є комбінацією, стосовно якої у Великобританії є найбільший клінічний досвід (ступінь рекомендації C2).

#### ***Конкретні рекомендації щодо лікування літніх пацієнтів та/або пацієнтів з серйозними супутніми захворюваннями, у яких ВДХТ не планується в якості початкової терапії.***

Індукційна терапія повинна складатися з режимів, що містять:

- талідомід у комбінації з алкілюючим препаратом та кортикостероїдами, таких як MPT або CTDa (ступінь рекомендації C2), або
- бортезоміб у комбінації з мелфаланом та преднізолоном (ступінь рекомендації C1).

#### ***Конкретні рекомендації щодо лікування пацієнтів з плазмоклітинним лейкозом та рідкісними підтипами мієломи (всі рекомендації ступеню C, рівень доказовості IV).***

- У пацієнтів з плазмоклітинним лейкозом, які чутливі до лікування, слід розглядати використання ініціального лікування бортезомібом та аутотрансплантацію стовбурових клітин (ступінь рекомендації C1).
- Типи мієломи IgD, IgE та IgM пов'язані з несприятливими результатами, але на сьогодні немає достатньо даних, що підтверджують конкретні альтернативні стратегії лікування (ступінь рекомендації C1).

#### ***Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013***

##### **Лікування першої лінії**

##### **Симптоматична мієлома (рис. 1)**

Лікування слід починати в усіх пацієнтів з активною мієломою, які відповідають критеріям CRAB: гіперкальціємія > 11,0 мг/дл, креатинін >2,0 мг/мл, анемія (гемоглобін < 10 г/дл), активні ураження кісток та у симптоматичних пацієнтів через основне захворювання.



Рисунок 1. Лікування першої лінії симптоматичної множинної мієломи поза клінічними випробуваннями.

MPT - мелфалан, преднізон, талідомід;  
 VMP - бортезоміб, мелфалан, преднізон;  
 STD - циклофосфамід, талідомід, дексаметазон;  
 MP - мелфалан, преднізон;  
 VTD - бортезоміб, талідомід, дексаметазон;  
 VCD - бортезоміб, циклофосфамід, дексаметазон;  
 PAD - бортезоміб, доксорубіцин, дексаметазон;  
 RVD - леналідомід, бортезоміб, дексаметазон.

#### *Літні пацієнти (без трансплантації).*

Комбінації пероральних мелфалану і преднізолону (MP) плюс нові засоби розглядаються як стандарт лікування в Європі.

Два наступних варіанти рекомендуються на основі даних рандомізованих випробувань фази III [I, A]: мелфалан/преднізолон/талідомід (MPT) [4], або бортезоміб/мелфалан/преднізон (VMP) [5]; як MPT, так і VMP ухвалені в цій ситуації Європейським агентством з лікарських засобів (EMA). «Бендамустин плюс преднізон» ще одна схема, що також схвалена EMA у пацієнтів з клінічною невропатією на момент встановлення діагнозу, виключаючи застосування талідоміду відповідно до схеми MPT або бортезомібу відповідно до схеми VMP [6].

Схему мелфалан/преднізолон/леналідомід (MPR) оцінювали в проспективному рандомізованому дослідженні у порівнянні з MP, але вона не була кращою, ніж комбінація двох засобів з фіксованою кількістю циклів [7]. Ця комбінація з трьох засобів не затверджена і не може розглядатися як стандарт лікування.

Циклофосфамід/талідомід/дексаметазон (CTD) також порівнювали з МР, ця схема виявилася кращою щодо частоти відповіді, але не була кращою щодо виживаності порівняно з МР [8].

Леналідомід у комбінації з низькими дозами дексаметазону, широко використовуваний в центрах США, також дає високі показники відповіді і загальної виживаності [9], але не зареєстрований в Європі. Ця схема в даний час порівнюється з МРТ у великому рандомізованому випробуванні фази III.

**Молоді пацієнти** (< 65 років та пацієнти у хорошому клінічному стані).

Для пацієнтів без супутніх захворювань (наприклад, відповідних), індукційна терапія з подальшою високодозовою терапією з трансплантацією аутологічних стовбурових клітин (TACK) є стандартним лікуванням [II, B] [10, 11]. Частота відповіді на індукційну терапію значно збільшувалася за рахунок використання комбінацій з новими засобами. Комбінація бортезомібу-дексаметазону, яка краща, ніж класична схема VAD (вінкристин, адриаміцин і високі дози дексаметазону) [II, B] [12], стала основною індукційною терапією перед TACK. Додавання третього засобу до бортезомібу-дексаметазону, наприклад талідоміду (VTD), доксорубіцину (DVD або PAD), леналідоміду (RVD) або циклофосфаміду (VCD) показало кращі показники відповіді в фазі II випробувань [13]. Три проспективних дослідження вже показали, що VTD кращий, ніж TD або бортезоміб-дексаметазон [14-16]. Немає доступних даних з оцінки переваги однієї комбінації VTD, RVD, VCD, PAD над іншою. На основі показників відповіді, глибини відповіді та виживаності без прогресування як сурогатних маркерів результату, комбінації з трьох препаратів, в тому числі принаймні бортезомібу та дексаметазону, в даний час є стандартом лікування перед TACK. Рекомендується три-чотири курси, перш ніж приступити до взяття стовбурових клітин.

Мелфалан (200 мг/м<sup>2</sup> в/в) є стандартним препаратом перед TACK [II, B] [17]. Попередники клітин периферичної крові є кращим джерелом стовбурових клітин, ніж КМ [III, B].

Тандемна (подвійна) TACK оцінювалась до появи нових препаратів. Користь тандемної TACK спостерігалася у пацієнтів, які не досягали дуже хорошої часткової відповіді після першої TACK [18]. У недавньому дослідженні, проведеному в Нідерландах та Німеччині (випробування Novon 65-GMMG HD4), в контексті індукційної терапії бортезомібом і підтримання, загальна виживаність була кращою в групі GMMG, у якій проводили тандемну TACK на відміну від NOVON (одну TACK) [19]. Проте, випробування не ставило за мету порівняння однієї і подвійної високої дози мелфалану. Тривають випробування у Європі та США, які порівнюють проспективно одну TACK з тандемною в епоху нових препаратів, та вирішать це важливе питання.

Алогенна трансплантація стовбурових клітин повинна виконуватися лише в контексті клінічних випробувань та тільки у пацієнтів з хорошою відповіддю перед пересадкою.

#### **Коментар робочої групи**

*Адриаміцин – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою доксорубіцин.*

**Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH:**

### 7.3. Профілактика та лікування ускладнень, пов'язаних з лікуванням

#### 7.3.1. Периферична невропатія

Дослідження й лікування периферичної невропатії докладно описане в настанові з підтримуючої терапії (Snowden et al 2011). Деякі з ключових рекомендацій зазначено нижче (усі рекомендації ступеня C, рівень доказовості IV):

- Периферична невропатія є звичайним явищем на момент встановлення діагнозу та як результат при багатьох методах лікування мієломи.
- Слід активно виявляти і послідовно оцінювати в ході лікування симптоми та ознаки периферичної та локальної невропатії з використанням такої шкали, як Загальні критерії токсичності Національного інституту раку США (NCI-CTC), щоб дати об'єктивну оцінку і визначити основні тенденції лікування (ступінь рекомендації A1).
- Якщо у пацієнта з'являється значна (наприклад >2-го ступеня NCI-CTC) або прогресуюча периферична або локальна невропатії після лікування - потрібно відкорегувати дозу препарату (ступінчасте зниження або повна відміна препарату). Рекомендації щодо зниження дози талідоміду і бортезомібу наведені в таблиці 11. Продовження інтенсивного лікування за наявності невропатії може призвести до незворотніх неврологічних змін (ступінь рекомендації A1).
- Лікування периферичної невропатії повинне включати контроль симптомів разом з лікуванням будь-яких потенційно зворотніх причин. Оптимальне лікування супутніх захворювань, таких як цукровий діабет, також може поліпшити переносимість нейротоксичних препаратів (ступінь рекомендації A1).
- Невралгічні болі погано реагують на звичайні анальгетики, нестероїдні протизапальні та опіюїдні препарати. Нейромодуляторні препарати все частіше рекомендуються для лікування невралгій. Хворих з прогресуючими невралгіями, незважаючи на відповідне знеболення, слід негайно направити до спеціаліста з лікування болю (ступінь рекомендації A1).

**Таблиця 11. Рекомендації щодо лікування бортезоміб- і талідомід-індукованої периферичної невропатії (ПН) за оцінками Загальних критеріїв термінології для побічних ефектів Національного інституту раку США (наведено з дозволу (Mohty, 2010))**

Ступінь невропатії	Бортезоміб	Талідомід

Ступінь невротатії	Бортезоміб	Талідомід
Ступінь II з болем або ступінь III (з впливом на повсякденну діяльність)	Призупиніть прийом бортезомібу до зникнення токсичності, потім знову почніть на рівні 0,7 мг/м <sup>2</sup> і вводьте один раз на тиждень	Призупиніть прийом талідоміду до зникнення токсичності, а потім знову почніть з низької дози, якщо ступінь ПН I

### 7.3.2. Профілактика тромбозів

Мієлома та інші плазмоклітинні захворювання тісно пов'язані з венозною тромбоемболією (VTE) (Srkalovic et al, 2004). Наявність супутніх захворювань, лікування раку, інфекції, попередні VTE, нерухомість і параліч – всі вони є визнаними додатковими факторами ризику VTE у госпіталізованих пацієнтів. Талідомід і леналідомід продемонстрували подальше підвищення цього ризику. Профілактика і лікування як тромбозів, так і проблем із системою згортання крові у хворих з мієломою детально обговорюються в настанові з підтримуючої терапії (Snowden et al, 2011). Основні рекомендації з цього документа наведено нижче.

#### Рекомендації (всі рекомендації ступеня C, рівень доказовості IV)

- Рак, лікування раку, інфекції, попередні VTE, нерухомість, ожиріння, параплегія, лікування еритропоетином, зневоднення та ниркова недостатність – усе це є визнаними чинниками ризику венозної тромбоемболії, особливо у госпіталізованих пацієнтів. Як і у інших сферах профілактики тромбозів, підхід із стратифікації ризику є доцільним і у хворих з мієломою (ступінь рекомендації A1).
- Модель оцінки ризику для профілактики венозної тромбоемболії у пацієнтів з множинною мієломою, які отримували талідомід або леналідомід, обговорюється в настанові з підтримуючої терапії (Snowden et al, 2011) (адаптовано з Palumbo, 2008b).
- Усі пацієнти, які розпочинають терапію талідомідом або леналідомідом, повинні пройти оцінку ризику VTE, а в перспективі отримати відповідну профілактику тромбозів (ступінь рекомендації A1).
- У пацієнтів, які отримують талідомід або леналідомід, якщо немає інших факторів ризику VTE, 75–325 мг аспірину один раз на день може розглядатися в якості профілактики VTE, якщо це не протипоказано (ступінь рекомендації B2).
- У пацієнтів, які отримують талідомід або леналідомід додатково до комбінованої хіміотерапії / антрацикліни / високі дози кортикостероїдів, якщо наявні один або кілька основних факторів ризику розвитку VTE, доцільними є профілактика низькомолекулярним гепарином (НМГ) або скориговані терапевтичні дози варфарину. Це слід розглядати у більшості пацієнтів з активною мієломою, які проходять лікування комбінованою хіміотерапією, якщо немає протипоказань. Ніякої доцільності для фіксованих низьких доз варфарину немає (ступінь рекомендації B1).



- Тривалість тромбопрофілактики залишається неясною, але вона повинна керуватися такими факторами ризику, як активне захворювання (наприклад, протягом перших 4–6 місяців лікування, доки не досягнуто контролю над захворюванням), і повинна бути дезінтенсифікованою або припиненою, якщо немає поточних значущих чинників ризику (ступінь рекомендації C2).
- Лікування підтвердженої ВТЕ згідно з практичними рекомендаціями з використання скоригованих доз варфарину або НМГ та відповідному моніторингу (ступінь рекомендації A1).

#### **7.4. Чи можуть нові препарати подолати несприятливий прогноз, пов'язаний з несприятливими цитогенетичними порушеннями?**

Ця група включає близько 15–20 % вперше діагностованих пацієнтів з наступними цитогенетичними порушеннями: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17q) або негіпердиплоїдним захворюванням (Stewart et al, 2007). Хоча del(13q) за метафазним цитогенетичним аналізом є несприятливим прогностичним маркером, ці пацієнти завжди мають t(4;14). Набуття хромосоми (1q21) також нещодавно було описане як свідчення поганого результату, проте, це відбувається у поєднанні з t(4;14) і del(13q) і не може бути незалежним прогностичним маркером (Fonseka et al, 2006).

Важливим питанням без відповіді залишилося те, чи використання нових препаратів може подолати незадовільний прогноз захворювання, визначений цитогенетичними методами. У дослідженні VISTA (Mateos et al, 2008) при лікуванні без АТКМ, пацієнти з високим ризиком захворювання, які отримували бортезоміб, мали еквівалентні рівні відповіді, ВБП і ЗВ до пацієнтів зі стандартним ризиком, але кількість хворих у цій групі була невеликою. У дослідженні IFM попередня індукційна терапія бортезомібом перед ТАСК частково пододала незадовільний прогноз захворювання (67 пацієнтів) за наявності t(4;14), але не мала ніякого впливу у хворих з 17p захворювання (51 пацієнт) (Avet-Loiseau et al, 2009). У 16 пацієнтів з високим ризиком захворювання, які отримували леналідомід і дексаметазон, рівень відповіді і виживаності були аналогічні як у пацієнтів зі стандартним ризиком, хоча і з меншою тривалістю відповіді (Кароог et al, 2009). Усі ці дані взяті з аналізу ретроспективних випробувань, але для визначення ролі нових препаратів в умовах високого ризику захворювання необхідні проспективні дані великої кількості пацієнтів з більш тривалим періодом спостереження. Проте, наявна інформація на сьогодні допускає, що бортезоміб може подолати незадовільний прогностичний вплив деяких генетичних підтипів, таких як t(4;14).

#### **Підсумки**

- Нові препарати підвищили рівні загальної та повної відповіді при використанні перед ТАСК (ступінь рекомендації A1).
- Необхідне підтвердження, що ці вищі рівні відповіді призводять до більш тривалих ВБП і ЗВ після ТАСК (ступінь рекомендації C2).
- Необхідні додаткові дані щодо кількості комбінацій, особливо тих, що містять більше одного нового препарату (ступінь рекомендації C2).

#### **7.5. Забір стовбурових клітин після індукційної терапії з використанням нових препаратів**

### *Тривалість індукційної терапії перед ТСК*

Більшість пацієнтів досягають максимальної відповіді на індукційну терапію після 4–6 циклів. Відповідь слід оцінювати після кожного циклу. Хоча ПВ перед ВДХТ є сприятливим прогностичним фактором, в даний час немає доказів того, що продовження індукційної терапії для досягнення ПВ покращує результати. Тому рекомендується лікувати принаймні до досягнення ЧВ, яку зазвичай, отримують протягом 4–6 циклів, та переходять на альтернативний режим, якщо є ознаки прогресування захворювання після 2 циклів або менше, ніж ЧВ після 4-х циклів. Лікування резистентної хвороби обговорюється більш детально в розділі 8. Крім того, при відповіді < ЧВ також є сенс перейти безпосередньо до ВДХТ після завершення 4 курсів індукційної терапії, якщо стовбурові клітини можуть бути успішно зібрані.

### *Мобілізація стовбурових клітин*

Мобілізація з циклофосфамідом і Г-КСФ може подолати наслідки застосування леналідоміду (Mark et al, 2008), і вона рекомендується, якщо індукційна терапія, що включає леналідомід, триває > 4 циклів.

### **Рекомендації (всі рекомендації ступеня C, рівень доказовості IV)**

- **Забір стовбурових клітин периферичної крові повинен здійснюватися протягом 4–6 циклів для всіх схем індукційної терапії, що включають новий препарат (ступінь рекомендації B1).**
- **Якщо індукційна терапія, що включає леналідомід, триває > 4-х циклів, рекомендується мобілізація з циклофосфамідом і Г-КСФ (ступінь рекомендації C2).**
- **В ідеалі пацієнти повинні пройти мобілізацію стовбурових клітин в межах від 6-ти до 8-ми тижнів після завершення індукційної терапії (ступінь рекомендації B1).**

### **7.6. Хіміотерапія у пацієнтів з нирковою недостатністю**

На додаток до описаних у розділі 6 кроків, ефективне лікування мієломи є найбільш сприятливим методом для усунення ниркової недостатності. Схеми лікування, що можуть бути використані без зменшення дози при нирковій недостатності і які викликають найвищий та найбільш швидкий рівень відповідей, теоретично повинні сприяти найвищим темпам ниркового відновлення. Важливо зрозуміти, як повинні використовуватися препарати при нирковій недостатності для забезпечення максимальної безпеки та ефективності.

**Таблиця 12. Особливості ниркової екскреції та рекомендації щодо корекції дози лікарських засобів, що зазвичай використовуються у лікуванні мієломи при нирковій недостатності**

<b>Препарат</b>	<b>Виведення нирками</b>	<b>Зниження дози при нирковій недостатності</b>	<b>Спеціальні застереження</b>

Препарат	Виведення нирками	Зниження дози при нирковій недостатності	Спеціальні застереження
Мелфалан	Так	Так	Титрування дози відповідно до токсичного впливу на кістковий мозок
Циклофосфамід	Так	Так	
Доксорубіцин	Ні	Ні	
Дексаметазон	Ні	Ні	
Талідомід	Вміст власне талідоміду становив <3 % дози в сечі, але фармакологічно активні метаболіти виводилися з сечею	Ні	Виробник рекомендує пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю ретельно контролювати побічні реакції
Бортезоміб	Ні	Ні	
Леналідомід	Так	Так	

#### **Коментар робочої групи**

Опцією для пацієнтів з нирковою недостатністю можуть бути режими на основі бендамустіна, так як препарат переважно елімінується печінкою. Наявні фармакокінетичні дані у хворих на мієлому з нирковою недостатністю не показали накопичення препарату у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності, і лише 5% введеної дози було виявлено в сечі (Preiss et al, 2003).

Бендамустін (60 мг/м<sup>2</sup>) виявився ефективною опцією лікування у нелікованих раніше пацієнтів з 4-5 стадією ниркової недостатності (Ponisch et al., 2012). Бендамустін призначався в 1 і 2 дні 21-денного циклу у комбінації з Бортезомібом і преднізоном. Більшість пацієнтів (N = 15; 83%) швидко відповіли на терапію: три строгих ПР, п'ять - майже ПР, п'ять - ОХЧР і два - ЧР при медіані 2 циклу (діапазон від 1 до 5). Виживання без прогресування (ВБП) на 18 місяців склало 57%, а загальна виживаність (ОВ) була 61%. Слід зазначити, що спостерігався високий рівень ниркової відповіді (72%), включаючи чотирьох пацієнтів, які стали діаліз-незалежними [1,2].

#### **Доповнення до таблиці 12**

Препарат	Виведення нирками	Зниження дози при нирковій недостатності	Спеціальні застереження
Бендамустин	Ні	Ні	Немає необхідності в корекції дози у пацієнтів з кліренсом креатиніну >10 мл/хв.

#### **Мелфалан**

Мелфалан піддається гідролізу та виводиться з організму через нирки і є

побоювання, що може розвинутися пригнічення діяльності кісткового мозку, якщо використовуються повні дози у пацієнтів з нирковою недостатністю. Виробник рекомендує знизити початкові дози мелфалану на 50 %, якщо швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить < 40–50 мл/хв, і не використовувати його у пацієнтів, у яких ШКФ нижче 30 мл/хв. Однак це не узгоджується з даними, які показують, що ступінь накопичення препарату є змінним для кожного пацієнта та не може бути передбачений за рівнем ниркової недостатності (Osterborg et al, 1989), а також, що навіть при дозі 25 мг/м<sup>2</sup> мелфалану внутрішньовенно пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю, у тому числі із залежністю від діалізу, не мають ані тривалих періодів лейкопенії, ані несприятливого впливу на ЗВ (Vigneau et al, 2002). Ретроспективний аналіз даних пацієнтів з нирковою недостатністю, які лікувалися в межах клінічних випробувань, надав можливість Carlson та співавт (2005) запропонувати 25 % зниження початкової дози з титруванням відповідно до токсичності стосовно кісткового мозку для наступних курсів.

Метаболіти **циклофосфаміду** виводяться із сечею. Виробники рекомендують знизити дози на 25 %, якщо ШКФ - 10–50 мл/хв., і на 50 % при ШКФ менше, ніж 10 мл/хв. Клінічний досвід показує, що безпечно титрувати дози в наступних курсах залежно від відповіді.

### **Антрацикліни і високі дози дексаметазону**

Доксорубіцин і дексаметазон широко використовуються, особливо в поєднанні з новими препаратами (наприклад, PAD), і не вимагають корекції дози при нирковій недостатності, навіть важкого ступеня (Aitchison et al, 1990).

### **Талідомід**

Фармакокінетика талідоміду здається незмінною у хворих з нирковою дисфункцією (Eriksson et al, 2003). Менше 1 % талідоміду виводиться в незміненому вигляді з сечею, і він не метаболізується печінкою або нирками до будь-якої значної міри, проходячи неферментативний гідроліз в плазмі, щоб сформувати кілька продуктів розпаду. Виробники не рекомендують зниження дози. Хоча коефіцієнт очищення талідоміду збільшується під час діалізу, видається непотрібним давати додаткову дозу. Результати з використання талідоміду у 20 пацієнтів з нирковою недостатністю не показав збільшення токсичності (Tosi et al, 2004), хоча були повідомлення про випадки гіперкаліємії і синдрому лізису пухлини. Менше 3 % талідоміду виводиться в незміненому вигляді з сечею, однак метаболічно активні продукти гідролізу, що формуються через неферментативні процеси, також присутні у плазмі та сечі, і їх основний шлях екскреції забезпечується сечею (> 90 %). Виробники рекомендують пацієнтам з важкими порушеннями функції нирок ретельно контролювати побічні реакції.

### **Бортезоміб**

Дослідження *in vitro* показують, що бортезоміб метаболізується, головним чином, за рахунок окисного деборування в печінці системою цитохрому P450, а рання кінетика розподілу бортезомібу не піддається впливу кліренсу креатиніну (діапазон від < 30 мл/хв до > 80 мл/хв) у пацієнтів (Бортезоміб SPC). Таким чином, бортезоміб може бути використаний при порушеннях функції нирок без зниження дози. Не було жодного великого проспективного рандомізованого дослідження щодо застосування бортезомібу у пацієнтів з мієломою та нирковою недостатністю. Проте, у ряді досліджень було показано, що бортезоміб або у монотерапії або в комбінації з іншими препаратами, викликає такий же рівень відповіді у цих пацієнтів у порівнянні з таким,

який спостерігається у пацієнтів з нормальною функцією нирок, і що немає ніякої надлишкової токсичності. Вони включали субаналізи пацієнтів з нирковою недостатністю у кількох досліджень (Dimopoulos et al, 2009b; Jagannath et al, 2005a; San Miguel et al, 2008c). Середній час до першої відповіді в дослідженні VISTA становив 1,4 місяці з VMP порівняно з 3,5 місяця з MP (Dimopoulos et al, 2009b). Хоча є кілька досліджень, що свідчать про високі рівні ниркового відновлення з використанням режимів, що містять бортезоміб (Chanan-Khan et al, 2007; Kastritis et al, 2007; Roussou et al, 2008; Ludwig et al, 2009b), немає даних рандомізованих клінічних досліджень, щоб виправдати рекомендацію щодо його використання в цих умовах.

### **Леналідомід**

Існують обмежені дані щодо клінічного застосування леналідоміду при нирковій недостатності. Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності після однієї дози леналідоміду 25 мг перорально показали, що леналідомід в значній мірі виводиться нирками (Chen et al, 2007) з середнім сечовим відновленням незміненого леналідоміду 84 % дози у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Відновлення знизилося до 43 % у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок ( $\text{CrCl} < 30$  мл/хв) і ще більше в термінальній стадії ниркової недостатності. Це дослідження також показало, що 4-годинний гемодіаліз вивів 31% леналідоміду. Леналідомід слід використовувати з обережністю і відповідним зниженням дози у пацієнтів з порушенням функції нирок через підвищений ризик цитопенії. Рекомендоване зниження дози для пацієнтів з порушеннями функції нирок наведено в таблиці D, Додаток 3.

### **Рекомендації (всі рекомендації ступеня C; рівень доказовості IV)**

- Дексаметазон може бути введений в якості початкової терапії в очікуванні рішення щодо подальшої хіміотерапії та результатів заходів підтримки (ступінь рекомендації B1).
- Мелфалан може розглядатися для пацієнтів з нирковою недостатністю, у яких інші схеми можуть бути відносно протипоказані. Доза повинна бути зменшена на 25 % на першому курсі при ШКФ  $< 30$  мл/хв і титруватися залежно від токсичного впливу на кістковий мозок в наступних курсах (ступінь рекомендації C2).
- Циклофосфамід може бути використаний зі скороченням дози на 25 %, якщо ШКФ 10–50 мл/хв, і на 50 % при ШКФ менше, ніж 10 мл/хв і титруванням в наступних курсах залежно від відповіді (ступінь рекомендації A1).
- Талідомід може використовуватися без модифікації дози у пацієнтів з нирковою недостатністю (ступінь рекомендації A1).
- Бортезоміб може безпечно використовуватися у хворих на мієлому з нирковою недостатністю, у тому числі на діалізі, зі стандартною початковою дозою  $1,3 \text{ мг/м}^2$ . Однак через обмеженість даних щодо токсичності, пацієнти з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв) та пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, повинні ретельно контролюватися щодо токсичності. Хоча з'являється все більше доказів того, що бортезоміб виявляється ефективним у цих умовах. Необхідні подальші дослідження для підтвердження результатів, отриманих під час аналізу підгруп великих рандомізованих досліджень, та даних з інших

**нерандомізованих досліджень (ступінь рекомендації A1).**

- **Леналідомід може використовуватися у пацієнтів з порушеннями функції нирок але з корекцією дози відповідно до рекомендацій виробника (ступінь рекомендації A1).**

## **8. Мієлома, резистентна до індукційної терапії**

Первинно резистентна хвороба визначається як хвороба, що не відповідає на терапію з ,принаймні, ЧВ мінімум через 6 тижнів лікування або прогресує з 25 % та більше підвищенням рівня М-протеїну, появою дисфункції органів або доказами погіршення функцій органів (Rajkumar et al, 2011). Принципи терапії первинної резистентної хвороби розрізняються залежно від того, чи пацієнт досі вважається кандидатом на ВДХТ.

*Пацієнти, для яких ВДХТ залишається варіантом вибору*

Важливо відрізнити пацієнтів, які мають резистентне, але не прогресивне захворювання, тобто клінічно стабільних, від тих, хто має ознаки прогресування захворювання на індукційній терапії. Існують докази того, що перша група все ще виграє від консолідації з ВДХТ (Alexanian et al, 1994a; Alexanian et al, 1994b; Kumar et al, 2004). Рішення про те, щоб перейти прямо до забору стовбурових клітин периферичної крові і ВДХТ, може залежати від супутніх захворювань, токсичності попереднього лікування і, можливо, ступеня інфільтрації КМ. Такі рішення в ідеалі повинні прийматися МДГ.

У випадках вираженої інфільтрації КМ доступні 2 варіанти:

1. використовуйте неперехресно-реактивний режим мобілізації, такий як ESHAP (D'Sa et al, 2004) у пацієнтів з нормальною функцією нирок для досягнення подальшої циторедукції до ВДХТ.
2. для пацієнтів, які достатньо здорові (мають достатній резерв КМ, критична токсичність відсутня), використання резервної терапії до забору стовбурових клітин і ВДХТ рекомендується для досягнення більш глибокої відповіді, з огляду на те, що це корелює з поліпшенням результатів (Morris et al, 2004).

Пацієнти із захворюванням, що прогресує, на першій лінії терапії повинні отримати терапію спасіння. Ці пацієнти мають незадовільні перспективи і часто мають погані генетичні маркери. Важливо, щоб такі хворі були виявлені на ранній стадії, аби перед подальшим ураженням органів могла бути застосована терапія спасіння. Ретельний контроль білка Бенс-Джонса в сечі важливий для уникнення пошкодження нирок, а терапію спасіння, що включає препарати платини, потрібно уникати у пацієнтів зі значною протеїнурією Бенс-Джонса (> 1 г/24 год).

Де можливо, пацієнти повинні включатися до клінічних досліджень. Поза дослідженнями слід використовувати режими на основі бортезомібу, якщо пацієнт отримав талідомід в якості частини індукційної терапії. Якщо талідомід не застосовувався, він залишається варіантом, наприклад CTD або DT- PACE (Lee, 2003). Альтернативні методи включають схеми на основі препаратів платини (див. вище), що можуть бути використані в якості мобілізаційної хіміотерапії разом з факторами росту, або схеми на основі леналідоміду для пацієнтів з периферичною невропатією  $\geq 2$  ступеня.

*Пацієнти, для яких ТСК неприйнятна*

Хвороба, що не реагує на ініціальне лікування та залишається клінічно стабільною без ознак клінічного або лабораторного прогресування протягом

тривалого часу, не потребує негайного подальшого лікування, але необхідне уважне спостереження (MRC, неопубліковані дані). Препарати другого ряду для тих пацієнтів, які потребують терапії, мають бути поєднані з альтернативними новими агентами, наприклад, VMP, у хворих, які отримали попередньо CTDa.

### Рекомендації

- Усі пацієнти повинні бути розглянуті щодо участі в клінічних дослідженнях (Ступінь рекомендації A1).
- Для пацієнтів з непереносимістю талідоміду або резистентних до терапії першої лінії рекомендується терапія спасіння на основі бортезомібу (Ступінь рекомендації B2).
- Пацієнти з периферичною невропатією  $\geq 2$  ступеня повинні отримати режим на основі леналідоміду (Ступінь рекомендації B1).

#### *Коментар робочої групи:*

*Схеми VAD, TDD, бендамустин також можуть бути призначені в якості «терапії спасіння».*

*У дослідженні Ludwig et al. (2013) бендамустин в комбінації з бортезомібом і дексаметазоном проявив свою ефективність у раніше пролікованих пацієнтів (3-6 ліній терапії) - загальна відповідь склала 51,7 %, у пацієнтів з резистентністю до попередньої лінії терапії - загальна відповідь склала 52,4% і у пацієнтів, пролікованих раніше бортезомібом і леналідомідом - загальна відповідь склала 46,9% [3,4].*

## 9. Високодозна терапія та трансплантація аутологічних стовбурових клітин (TASCK)

Існує більше, ніж 20-річний досвід ВДХТ та TASCK в лікуванні мієломи після підтвердження ефективності високих доз мелфалану при лікуванні мієломи високого ризику та плазмоклітинної лейкемії (McElwain & Powles, 1983). TASCK стала стандартом першої лінії для біологічно здорових пацієнтів тому, що ця терапія має низьку пов'язану з пересадкою смертність та продовження безподійного виживання (БПВ), що призводить до поліпшення якості життя. Були опубліковані чотири ключові рандомізовані дослідження, де було надано порівняння комбінованої хіміотерапії з високодозовою терапією в якості терапії першої лінії для щойно діагностованих хворих з мієломою віком до 65-ти років. У більшості цих досліджень до лікування додавався інтерферон (ІФН) в обох групах. Результати досліджень узагальнені в Додатку 2, табл. 7.

На сьогодні стовбурові клітини отримуються виключно з периферичної крові після стимуляції препаратами росту з або без хіміотерапії. Оптимальний режим для мобілізації стовбурових клітин периферичної крові (СКПК) не визначений, але широко використовується циклофосфамід (від 1,5 до 4 г/м<sup>2</sup>) з Г-КСФ. Очищення зібраних стовбурових клітин за допомогою моноклональних антитіл і та або CD34+ стовбурової клітини зменшує забруднення пухлинними клітинами, але не впливає на ризик рецидиву (De Rosa et al, 2004; Stuart et al, 2001).

### 9.1. Кондиціонування

Високі дози мелфалану (200 мг/м<sup>2</sup>) залишаються стандартним кондиціонуванням до TASCK. Нещодавні дослідження показали, що доза мелфалану

може бути збільшена до 220 мг/м<sup>2</sup> (Garban et al, 2006), з покращення рівня ВБП порівняно з історичним контролем, або 240–300 мг/м<sup>2</sup> у комбінації з аміфостинном (Reese et al, 2006), але за рахунок підвищеної токсичності. Додавання тотального опромінення тіла (TOT) призводить до збільшення токсичності (Moreau et al, 2002) без покращення рівня відповіді або ВБП, у той час як комбінована хіміотерапія підвищує токсичність (Benson et al, 2007; Capria et al, 2006; Vela-Ojeda et al, 2007). Бортезоміб показав синергічний ефект з мелфаланом без тривалої гематологічної токсичності. Нещодавні дослідження IFM II фази включали 54 раніше нелікованих пацієнтів, які приймали бортезоміб (1 мг/м<sup>2</sup> x 4) і мелфалан (200 мг/м<sup>2</sup>) в якості режиму кондиціонування. Результати рівня ддЧВ ПВ складають  $\geq 70\%$  та 32% пацієнтів відповідно. Смерть від токсичності не спостерігалася, периферична невропатія була мінімальною. У зв'язку з обмеженим спостереженням, дані щодо тривалості відповіді поки не доступні (Roussel et al, 2010).

## 9.2. Вік

Хоча сучасні дані РКД про використання ТАСК були в основному пов'язані з пацієнтами старшого віку (> 65 років), результати показали, що у деяких таких пацієнтів результати аналогічні тим, які мали більш молоді пацієнти (Jantunen et al 2006; Reese et al, 2003; Siegel et al, 1999). Дані з АВМТR (Reese et al, 2003), що порівнюють результати 110 пацієнтів віком старше 60 років з 382 пацієнтами віком молодше 60 років, не показали жодної різниці в смертності, що пов'язана з трансплантацією (СПТ), БПВ або ЗВ. Для пацієнтів віком понад 70 років токсичність 200 мг/м<sup>2</sup> мелфалану збільшується, з СПТ 16%, як повідомили в одному із досліджень (Badros, 2001a). Альтернативою ВДХТ є модифіковане/поміркване дозування мелфалану, як повідомляє Palumbo та ін., 2004, було проведено 2 цикли проміжних доз мелфалану (100 мг/м<sup>2</sup>; IDM) із СКПК підтримкою порівняно з 6 циклами МР у пацієнтів віком 65–70 років у РКД, демонструючи медіану ЗВ 58 місяців порівняно з IDM у 37,2 місяці для МР. Kumar et al порівняли групу з 33 хворих  $\geq 70$  років під час ВДХТ з групою з 60 пацієнтів < 65 років (Kumar et al, 2008b). Незважаючи на те, що більш літні пацієнти отримали зниження дози мелфалану, загальний рівень відповіді і часу до прогресування був однаковим в обох групах. Ці результати показують, що ТАСК може бути безпечно виконана у пацієнтів віком > 65 років, якщо вжито заходів з відбору пацієнтів, з урахуванням вже існуючих супутніх захворювань і загального стану. Існують обмежені дані, що демонструють що вихід стовбурових клітин у мобілізовану кров хворих > 60 років нижчий і що це може вплинути на відновлення тромбоцитів (Fietz et al, 2004; Morris et al, 2003).

### *Коментар робочої групи*

*В Україні ТАСК проводиться у пацієнтів віком до 65 років. В окремих випадках, за рішенням консилиуму спеціалістів закладу охорони здоров'я, у якому виконується ТАСК, вік пацієнта може бути більшим.*

## 9.3. Строки ТАСК

Обнадійливі результати щодо нових агентів поставили під сумнів роль ТАСК як частини терапії першої лінії. Кілька груп повідомили перші результати проспективних досліджень з оцінки застосування ТАСК під час прогресування захворювання після початкової індукції та консолідації з використанням нових комбінацій препаратів. Однак, ймовірно, що ТАСК призведе до подальшого



збільшення частоти і глибини відповідей, досягнутих індукційною терапією з подальшим поліпшенням ВВП. На сьогодні немає доказів на підтримку відстрочки першої ТАСК, аж до першого рецидиву, хоча перспективні дослідження ведуться для вивчення цієї можливості.

#### **9.4. Одноразова, порівняно з тандемною, трансплантація аутологічних стовбурових клітин**

Varlogie та ін. стали піонерами у використанні тандемної ТАСК на початку лікування мієломи за програмою Загальної терапії 1 (Varlogie et al, 1997), отримавши ПВ 41 % і медіаною ЗВ 79 місяців. Дослідження IFM94 було першим рандомізованим порівняльним дослідженням одноразової і тандемної трансплантації та представило покращення БПВ (30 проти 25 місяців) та ЗВ (58 проти 48 місяців) (Attal, 2003). Проте, у нещодавно опублікованому систематичному огляді 6 РКД, що досліджував понад 1800 пацієнтів, не продемонстровано покращення ЗВ або БВП при використанні тандемної ТАСК у раніше лікованих хворих (Kumar et al, 2009a). Два дослідження показали, що друга процедура є найбільш корисною у тих осіб, які не досягли принаймні ддЧВ (> 90 % зниження моноклонального білка в сироватці) після першої трансплантації (Attal et al, 2003; Savo et al, 2007).

Альтернативна стратегія полягає в заборі достатньої кількості стовбурових клітин для підтримки двох ТАСК з відстроченням другої ТАСК до часу першого рецидиву, і цей підхід все частіше використовується. Одне рандомізоване дослідження показало кращий результат для осіб, які отримують одну ТАСК, 6 місяців талідоміду та другу ТАСК при рецидиві, аніж ті, хто отримує тандемні ТАСК (Abdelkefi, 2008). Кращий результат демонструють особи після «відстроченої» другої ТАСК, якщо вони мали перший інтервал без прогресування не менше 2 років після першої трансплантації (Mikhael et al, 2004). Остаточні рекомендації щодо використання другої ТАСК під час рецидиву не можуть бути зроблені, особливо з урахуванням виникнення нових біологічних агентів. Рекомендується при використанні ТАСК в умовах рецидиву захворювання, по можливості, включати її до протоколу клінічного дослідження, такого як поточне спільне UKMF/BSBMT дослідження Myeloma X.

#### **9.5. Високодозна терапія при нирковій недостатності**

Кілька центрів вважають, що високодозна терапія з ТАСК є допустимим методом лікування у пацієнтів з нирковою недостатністю, у тому числі пацієнтів, які потребують діалізу. Застосування 200 мг/м<sup>2</sup> мелфалану пов'язане з високою СПТ (від 16 до 29 %) у пацієнтів на діалізі (Knudsen et al, 2005; San Miguel et al, 2000). За даними спостереження за 38 хворими з хронічною хворобою нирок (ХХН), які отримали мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup>, СПТ склала лише 5%, але жодному з цих хворих не проводився діаліз (Sirohi, 2001), та помер 1 з 17 пацієнтів, які отримували мелфалан 100 мг/м<sup>2</sup> на діалізі (Raab et al, 2006). Ретроспективне дослідження Британського товариства трансплантації кісткового мозку (BSBMT) розглядало високі дози мелфалану у 31 пацієнта (27 з мієломою), з яких 23 були на діалізі та отримували дози мелфалану від 60 до 200 мг/м<sup>2</sup>, і показало СПТ на рівні 19 % (Bird et al, 2006). У післятрансплантаційний період 24 пацієнти не потребували діалізу (Bird et al, 2006; Lee et al, 2004).

Найбільша кількість зареєстрованих хворих досліджувалась командою з Літл Рок. У первинній доповіді (Badros et al, 2001b) важка токсичність спостерігалась у 60

пацієнтів, які отримували 200 мг/м<sup>2</sup> мелфалану, що призвело до зменшення дози у наступних пацієнтів до 140 мг/м<sup>2</sup>. Показанням для зниження дози мелфалану був рівень креатиніну більше 179 ммоль/л, що еквівалентно ШКФ < 30 мл/хв. Ці дані були розширені в подальшій доповіді, показуючи СПТ на рівні 19 % у 59 хворих на діалізі під час трансплантації, 27 з них отримали 200 мг/м<sup>2</sup> мелфалану (Lee et al, 2004). Навіть при знижених дозах мелфалану токсичність може бути значною, з тривалою госпіталізацією та ураженням слизової оболонки (Raab et al, 2006). Частота відповіді у пацієнтів подібна до частоти відповіді у контрольній групі.

**Коментар робочої групи:**

*В Україні ТАСК пацієнтам з ХХН не проводиться. В окремих випадках можливе проведення ТАСК за рішенням консилиуму спеціалістів закладу охорони здоров'я, у якому вона виконується, за умови можливості проведення гемодіалізу.*

**Рекомендації**

- ВДХТ з ТАСК має бути частиною первинної терапії вперше діагностованих пацієнтів віком до 65-ти років з відповідним статусом та відсутністю супутніх захворювань (ступінь рекомендації А, рівень доказовості С1).
- ВДХТ з ТАСК слід розглядати у пацієнтів віком > 65 років з хорошим загальним станом (ступінь рекомендації С1).
- Рекомендовано кондиціонування виключно мелфаланом, без ТОТ, (ступінь рекомендації В, рівень доказовості Па). Звичайна доза становить 200 мг/м<sup>2</sup>, але доза повинна бути зменшена у пацієнтів старшого віку (понад 65–70 років) і пацієнтів з нирковою недостатністю (див. нижче).
- Планова подвійна ("тандемна") ТАСК не може бути рекомендована за поточними доказовими даними. Проте, рекомендується забір достатньої кількості стовбурових клітин для двох високодозових процедур у хворих з хорошим загальним станом (ступінь рекомендації В1).
- Очищення не має клінічного ефекту і тому не рекомендується (ступінь рекомендації С1).
- ВДХТ та ТАСК можуть бути розглянуті для хворих з важкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну/ШКФ < 30 мл/хв), але доза мелфалану повинна бути знижена до максимум 140 мг/м<sup>2</sup> (ступінь рекомендації В, рівень доказовості Пб) та процедура має проводитися лише у спеціалізованому центрі при підтримці спеціаліста з нефрології (ступінь рекомендації С1).

**10. Трансплантація алогенних стовбурових клітин (алоТСК)**

**Коментар робочої групи:**

*На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови алоТСК в Україні не проводиться.*

**10.1. Мієлоаблативна трансплантація (МТ) алогенних стовбурових клітин сумісного родинного донора (СДР)**

АлоТСК може привести до довгострокової виживаності без ознак захворювання, але її роль у лікуванні пацієнтів з мієломою була спірною через високу СПТ та ускладнення, в першу чергу, пов'язані із супутніми захворюваннями та похилим віком (Gahrton et al, 1991). Але результати значно покращилися з часом. У когортах з трансплантаціями у 1983–1993 і 1994–1998 роках СПТ знизився з 46 % до 30 % (Gahrton et al, 2001). Три ключових дослідження в області МТ алоТСК, міжгрупове дослідження зі США (Barlogie et al, 2006a), дослідження групи Novan (Lokhorst et al, 2003) та BSBMT (Hunter et al, 2005), повідомили свої результати. Ці результати представлені в таблиці 8. Повідомлене СПТ на рівні 34–54 % продемонструвало обмеженість цього типу кондиціонування. Незважаючи на довгострокові БПВ на рівні 22–36 % і ЗВ 28–44 % з подальшим спостереженням впродовж 5–7 років. Хоча ці дослідження вивчали зміни у використаному кондиціонуванні, у тому числі деплецію Т-клітин, було відзначено, що це не має значного впливу на СПТ, за винятком переваг мелфалану над циклофосфамідом (Hunter et al, 2005).

Відбір пацієнтів на основі ретельної передтрансплантаційної оцінки дуже важливий. Оцінка супутніх захворювань може мати суттєве і навіть більше значення, ніж біологічний вік. Результат після МТ алоТСК гірший у пацієнтів з трансплантацією поза першою ремісією або у пацієнтів з рефрактерною хворобою (Crawley et al, 2005; Maloney et al, 2003). Статус ремісії після трансплантації також важливий з огляду на те, що досягнення молекулярної ПВ пов'язане з дуже низьким ризиком рецидиву (Corradini et al, 2003). Попередня ТАСК пов'язана з незадовільними результатами з мієлоаблативним кондиціонуванням (Crawley et al, 2007; Hunter et al, 2005). Негативний вплив на результат також асоціюється з тривалістю трансплантації і несумісністю за статтю донора/реципієнта.

Найкращим «доказом принципу» ефекту трансплантат-проти-мієломи (ТПМ) є ефективність вливання донорських лімфоцитів (ВДЛ) під час рецидиву захворювання. Найвагоміші дослідження продемонстрували (Lokhorst et al, 2004), що існує чіткий ВДЛ-опосередкований ТПМ. Важливо відзначити, що відповідь пухлини була тісно пов'язана з наявністю реакції трансплантат-проти-господаря (ТПГ). Ці дані показують, що ТПМ і ТПГ тісно пов'язані між собою та значною мірою є розповсюдженими явищами. Є нові дані, що одночасне лікування ВДЛ і нові методи можуть підвищити рівень відповіді (Kroger et al, 2004). ВДЛ слід розглядати для пацієнтів з рецидивним/резистентним захворюванням.

## **10.2. Трансплантації алогенних стовбурових клітин зниженої інтенсивності (алоТСК ЗІ)**

Щоб зменшити СПТ та створити передумови для застосування алогенних трансплантацій у літніх, менш придатних для трансплантації пацієнтів, була вивчена алоТСК зниженої інтенсивності (алоТСК ЗІ). Кілька досліджень показали, що такий підхід є можливим зі значним зниженням СПТ. З огляду на те, що кондиціонування є менш циторедуктивним, трансплантації ЗІ залежать значною мірою від ефекту ТПМ. Одна зі стратегій полягає у виконанні послідовних ТАСК/алоТСК ЗІ таким чином, щоб алоТСК проводилась при мінімальних проявах захворювання для того, щоб забезпечити ефективність реакції ТПМ. Група в Сіетлі вивчала цей підхід з використанням послідовної ТАСК з подальшою низькодозовою Т-реплікованою алоТСК ЗІ з ТОТ (Maloney et al, 2003). СПТ на 100 –тий день склало 0 %, а значення

ЗВ та ВБП після 48 місяців 69 % і 45 % відповідно, з низьким рівнем гострих, але високою частотою хронічних ТПГ.

У декількох дослідженнях II фази були отримані подібні результати (Le Blanc et al, 2001; Gerull et al, 2005; Mohty et al, 2004; Perez-Simon et al, 2003; Rotta et al, 2009). У цих дослідженнях наявність хронічної реакції ТПГ була пов'язана з досягненням ПВ і ЗВ/ВБП. У ретроспективному дослідженні EBMT Crawley та ін. показали, що найкращі результати пов'язані з розвитком хронічної обмеженої реакції ТПГ (Crawley et al, 2005), при чому деплеція Т-клітин пов'язана із розвитком значно вищого рівня рецидиву. У сукупності ці дані показують, що клінічно ефективний ТПМ тісно пов'язаний з ТПГ і побічно, стратегії спрямовані на скасування реакцій ТПГ, можуть мати негативний вплив на контроль захворювання. Важкі ТПГ погано переносяться літніми пацієнтами та впливають значною мірою на якість життя і є важливою причиною пізньої смертності після алоТСК.

Кілька «біологічних» (з донором, порівняно з відсутністю донора) досліджень були зареєстровані (Garban et al, 2006; Bruno et al, 2007; Rosinol et al, 2008), результати наведені в таблиці 7, Додаток 2. За результатами коротких спостережень рівні СПТ склали < 20 %, ВБП–29–80 %, ЗВ–41–80 %. У цих дослідженнях відмінності у відборі пацієнтів/характеристиках (наприклад дель І3q, високий бета 2-мікроглобулін проти невідібраних), кондиціонування та частота зустрічаємості ТПГ, ймовірно, призвели до спостережуваних відмінностей у результатах. Принаймні в одному з досліджень не спостерігалось жодного випадку безподійного виживання за 5 років (Garban et al, 2006). Нещодавно були опубліковані довгострокові результати (медіана спостереження 6,3 років) у 102 пацієнтів з італійської групи (Rotta et al, 2009). 42 % пацієнтів отримали гострі реакції ТПГ від 2 до 4 рівнів і 74 % тривалі хронічні ТПГ. П'ятирічна ЗВ та ВБП були 64 % і 36 % відповідно, але середній час до розвитку рецидиву склав 5 років. Ці дані вказують на те, що зберігається проблема з рецидивом, включаючи останні події та екстремедулярні рецидиви, та високий рівень хронічних ТПГ, що можливо є результатом подальшого СПТ, пов'язаного з трансплантацією. Однак аналіз EBMT (Crawley et al, 2007) показав схожу ЗВ в обох підходах. При алоТСК ЗІ пацієнти мали нижчий СПТ, але більш високу частоту рецидивів та нижчу ВБП.

### **10.3. Трансплантації алогенних стовбурових клітин сумісних неродинних донорів (алоТСК СНД)**

При багатьох захворюваннях результати алоТСК СНД з плином часу покращилися та в багатьох місцях стали еквівалентними трансплантаціям від родинних донорів. Проте, ретроспективні дослідження мієломи показали значно вищий СПТ, ніж при алоТСК зі спорідненим донором (Shaw et al, 2003) і, як наслідок, мієлоаблативна алоТСК СНД в даний час не рекомендується і повинна бути виконана лише в контексті проспективних клінічних випробувань.

Роль алоТСК СНД ЗІ ще належить визначити, хоча були отримані обнадійливі результати з короткостроковими СПТ приблизно 20 % (Kroger et al, 2002; Shaw et al, 2003). Подальші проспективні дослідження необхідні для більш точного визначення ролі алоТСК СНД ЗІ для пацієнтів з мієломою.

#### **Рекомендації**

- **Рішення щодо лікування, що стосується алогенних трансплантацій є одними з найскладніших для пацієнтів. Пацієнти повинні бути повністю**

проінформовані та залучені до процесу прийняття рішень. Молодих пацієнтів зі спорідненими донорами, які зацікавлені у проведенні радикального лікування слід направити до гематолога, який займається алотрансплантаціями у хворих з мієломою, щоб пацієнти отримали уявлення про ризики та переваги цієї процедури (ступінь рекомендації C2).

- Алогенні трансплантації стовбурових клітин повинні здійснюватися в EBMT-акредитованих центрах, у яких дані збираються проспективно в рамках міжнародних реєстрів донорів і, за можливості, повинні збиратися в контексті клінічних випробувань (ступінь рекомендації A1).
- Процедури алогенних трансплантацій стовбурових клітин для пацієнтів з мієломою з першою відповіддю слід розглядати лише для вибраної групи, через значні ризики захворюваності та смертності, пов'язані з трансплантацією (ступінь рекомендації C2).
- Мієлоаблативні алоТСК СДР слід розглядати лише у окремих пацієнтів віком до 40 років, які досягли принаймні часткової відповіді на початкову терапію (ступінь рекомендації C2).
- Мієлоаблативні алогенні трансплантації стовбурових клітин СНД не рекомендуються або виконуються лише в контексті клінічних випробувань (ступінь рекомендації C2).
- Алогенні трансплантації стовбурових клітин СДР або СНД з кондиціонуванням зниженої інтенсивності є клінічним варіантом для окремих пацієнтів, переважно в контексті клінічних випробувань. Якщо проводиться алоТСК ЗІ - то це відбувається, як правило, після аутотрансплантації, на початку перебігу захворювання у пацієнтів з чутливими пухлинами (ступінь рекомендації C2).
- ВДЛ слід розглядати для пацієнтів з резистентною/прогресуючою хворобою після трансплантації або для змішаного хімеризма. Якщо є прогресування хвороби, ймовірно, слід спочатку виконати циторедукцію (ступінь рекомендації C2). Ефективні дози ВДЛ пов'язані зі значним ризиком реакції ТПГ.

## 11. Підтримуюча терапія

Із запровадженням нових препаратів зростає інтерес до ролі підтримуючої терапії. Жодних переваг підтримуючої хіміотерапії не було виявлено (Belch et al, 1988; Drayson et al, 1998).

### 11.1. Інтерферон- $\alpha$ (ІФН- $\alpha$ )

Було проведено багато досліджень ІФН в якості підтримуючої терапії, котрі дали суперечливі результати, але мета-аналіз рандомізованих досліджень (Fritz і Ludwig, 2000) показав, що хоча ІФН- $\alpha$  призводить до незначного продовження ВВП, переваги з точки зору загальної виживаності лише мінімальні. Крім того, застосування ІФН- $\alpha$  пов'язане зі значною токсичністю: в одному дослідженні більше третини пацієнтів змушені були припинити лікування через побічні ефекти (Schaar et al, 2005). Токсичність, мінімальні переваги та пов'язані з цим витрати на тривале лікування призвели до того, що ІФН- $\alpha$  в якості підтримуючої терапії не вважається більше стандартною терапією.

## 11.2. Глюкокортикоїди

Кортикостероїди в якості підтримуючої терапії оцінювалися у 125 хворих, які лікувалися 50 мг або 10 мг преднізолону через день після індукційної терапії з VAD (Berenson et al, 2002). Терапія продовжувалася до прогресування захворювання. БПВ була значно вищою при дозі 50 мг (14 проти 5 місяців,  $p = 0,003$ ), як і ЗВ (37 проти 26 місяців,  $p = 0,05$ ). Проте, цей ефект не був підтверджений у канадському багатоцентровому дослідженні, котре рандомізувало 292 пацієнти на підтримуючу терапію дексаметазоном після індукційної терапії МР або М-Dex (Shustik et al, 2007). ВБП була вища у групі дексаметазону (2,8 роки проти 2,1 роки,  $p = 0,0002$ ), але ніяких відмінностей у ЗВ не спостерігалось. Крім того, було значно більше повідомлень щодо негематологічної токсичності, включаючи гіперглікемію (44 % проти 27 %) та інфекції (40 % проти 27 %) у групі дексаметазону. У даний час кортикостероїди в якості підтримуючої терапії не рекомендуються, але випробування з їх використання в поєднанні з новими препаратами тривають.

## 11.3. Талідомід

Декілька рандомізованих проспективних досліджень вивчали талідомід в якості потенційної підтримуючої терапії після аутологічної трансплантації СК, їх підсумки наведені у таблиці 9, Додаток 2. Нещодавній мета-аналіз оцінював 4 РКД, що вивчали талідомід в якості підтримуючої терапії (Hicks et al, 2008). Краща ЗВ з талідомідом стала очевидною, коли дослідження Varlogie було виключене (Varlogie et al, 2006b).

У дослідженні IFM-9902 пацієнти з делецією 13 хромосоми та пацієнти, які досягли принаймні дуже доброї часткової відповіді не отримали переваг від підтримуючої терапії талідомідом (Attal et al, 2006). Дослідження з підбору дози талідоміду в якості підтримуючої терапії після аутотрансплантації СК показало значно вищі рівні припинення лікування через токсичність при дозах вище 150 мг, але не виявлено ніякої різниці у БПВ. Було висунуто припущення, що більш низькі дози краще переносяться, та не менш ефективні (Feyler et al, 2007). ВТЕ не була значно збільшена. У комбінації з преднізолоном більш низькі дози талідоміду (200 мг) + 50 мг преднізолону краще переносяться, ніж більш високі дози (400 мг) + 50 мг преднізолону (Stewart et al, 2004). Тривале лікування талідомідом (> 12 місяців) пов'язане з дуже високою частотою периферичної невропатії, близько 75 % (Tosi et al, 2005).

## 11.4. Бортезоміб

Бортезоміб в якості підтримуючої терапії є ефективним після трансплантації стовбурових клітин, як було показано у великому рандомізованому дослідженні III фази, з кращою відповіддю і ВБП у групі PAD порівняно з талідомідом у групі VAD (Sonneveld et al, 2008). У літніх пацієнтів бортезоміб (у комбінації з талідомідом або преднізолоном) у якості підтримуючої терапії досліджувався після індукційної терапії бортезомібом, мелфаланом і преднізолоном, або бортезомібом, талідомідом і преднізолоном (Mateos et al, 2010). Близько двохсот (178) пацієнтів були рандомізовані в одну з груп підтримуючої терапії на строк до 3 років. Рівень повної ремісії у 42 % був досягнутий після підтримуючої терапії (44 % бортезоміб + талідомід, 39 % бортезоміб + преднізолон). Це є поліпшенням відповіді порівняно з 28 % у групі VTP і 20 % у групі VMP. Після підтримуючої терапії жодної гематологічної токсичності III ступеня та низького рівня периферичної невропатії (2 % - бортезоміб + преднізолон, 7 % - бортезоміб + талідомід) виявлено не було. В

іншому дослідженні вперше діагностованих пацієнтів похилого віку, підтримуюча терапія бортезоміб + талідомід не збільшила відповіді на індукційну терапію з комбінацією 4 препаратів (VMPT) (Voccardo et al, 2010).

### 11.5. Леналідомід

Враховуючи токсичність талідоміду, зокрема, периферичну невропатію, леналідомід був би привабливою альтернативою в якості підтримуючої терапії. У дослідженні III фази 614 пацієнтів віком  $\leq 65$  років були рандомізовані після TACK на консолідацію леналідомідом (25 мг протягом 21 дня на місяць протягом 2 місяців) з наступною підтримуючою терапією з леналідомідом (10–15 мг у день до рецидиву) або плацебо (Attal et al, 2010). Підтримуюча терапія з леналідомідом значно покращила 3-річну ВБП до 68 % порівняно з 35 % у групі плацебо зі схожою 2-річною ЗВ. Інше рандомізоване дослідження III фази вивчало підтримуючу терапію з леналідомідом 10 мг/добу зі збільшенням до 15 мг/добу за 3 місяці, до прогресування захворювання у 418 літніх пацієнтів ( $\leq 70$  років) після TACK (McCarthy et al, 2010) зі значно поліпшеним часом до прогресування (25,5 місяців у групі плацебо порівняно з недосягненням в групі леналідоміду) після 12 місяців спостереження. ЗВ та побічні ефекти були подібні в обох групах. Підтримуюча терапія з леналідомідом у літніх пацієнтів (вік 65–75 років) після TACK зниженої дози (в тандемі з 100 мг/м<sup>2</sup> мелфалану) також привела до підвищення рівня ПВ (66 % проти 38 % після TACK) з прийнятною токсичністю у дослідженні II фази 102 пацієнтів (Palumbo et al, 2010).

**Рекомендації (ступінь рекомендації C, рівень доказовості IV, якщо не зазначено інше)**

- ІФН або монотерапія кортикостероїдами не можуть бути рекомендовані в якості регулярної підтримуючої терапії (ступінь рекомендації A, рівень доказовості Ib). В умовах алотрансплантації СК ІФН може бути корисним для пацієнтів, які не досягли ПВ (ступінь рекомендації C2).
- Підтримуюча терапія з монотерапією на основі талідоміду може поліпшити БПВ і ЗВ у пацієнтів, які не досягли ддЧВ після високодозової хіміотерапії. У цих обставинах може розглядатися підтримуюча терапія (ступінь рекомендації C2). У хворих з делецією 13q покращення стану від даної терапії не спостерігаються (ступінь рекомендації C2).
- Доза талідоміду не повинна перевищувати 150 мг (ступінь рекомендації B, рівень доказовості IIa) та жодних рекомендацій не можна зробити щодо тривалості підтримуючої терапії талідомідом (ступінь рекомендації C2).
- В умовах підтримуючої терапії рутинна профілактика антикоагулянтами не потрібна (ступінь рекомендації B1).
- На даний час немає ніяких доказів переваг використання підтримуючої терапії талідомідом у літніх пацієнтів, яким не робили аутологічну трансплантацію (ступінь рекомендації C2).
- Комбінація кортикостероїдів та талідоміду не рекомендується в умовах підтримуючої терапії через збільшення токсичності та нечітку перевагу над монотерапією талідомідом (ступінь рекомендації B1).
- Незважаючи на перспективні дані щодо використання бортезомібу або леналідоміду в умовах підтримуючої терапії, все ще очікуються опубліковані дані довгострокових досліджень, щоб мати можливість рекомендувати їх використання поза клінічними випробуваннями (ступінь

## рекомендації C2).

### *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013:*

#### **Консолідуєча терапія**

На сьогодні, коли індукційна терапія проводиться новими лікарськими засобами, все ще недостатньо доказів того, що потрібно систематично застосовувати консолідуєчу терапію. Її вплив буде уточнюватися у дослідженнях, що тривають.

#### **Підтримуюча терапія**

У літніх пацієнтів після індукційної терапії, три рандомізованих випробування досліджували користь підтримуючої терапії з точки зору загальної виживаності з використанням імунomodуляторів (IMiDs) або бортезомібу: MP проти MPR проти MPR-R [7], бортезоміб-мелфалан-преднізон-талідомід/бортезоміб-талідомід проти VMP [20], VMP в порівнянні з VTP, потім або бортезоміб-преднізон (VP) або підтримуюча терапія VP [21]. У зв'язку з дизайном дослідження, користь щодо загальної виживаності не встановлювалася. Ці препарати не схвалені ЕМА. Таким чином, систематична підтримуюча терапія у літніх пацієнтів також не рекомендується.

У молодих пацієнтів після TACK III фаза рандомізованого випробування показала, що підтримуюча терапія з IMiDs, талідомідом або леналідомідом подовжує виживаність без прогресування хвороби [LA] [22, 23], але користь щодо загальної виживаності досі неясна. Підтримуюча терапія бортезомібом також в стадії оцінки [19]. Ці три засоби незатверджені у цій ситуації, тому систематична підтримуюча терапія не рекомендується.

### *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH:*

#### **12. Лікування рецидивної мієломи, включаючи препарати у стадії розробки**

Розробка ряду активних протимієломних препаратів з механізмами дії, що відрізняються від хіміотерапії, збільшила діапазон варіантів, доступних для пацієнтів при рецидиві. Незважаючи на це, з часом зазвичай розвивається резистентність. Для більшості пацієнтів мета лікування аналогічна тій, що була поставлена на момент встановлення діагнозу – досягнення контролю над хворобою, полегшення симптомів, покращення якості життя та продовження виживаності. Але для значної кількості пацієнтів побічні ефекти лікування обмежують можливості вибору. Раніше вважалося, що ранній рецидив свідчить про несприятливий прогноз, і що пацієнти, швидше за все, погано реагують на звичайну хіміотерапію, але розробка талідоміду, бортезомібу і леналідоміду змінила цю думку.

Достатньої кількості даних з рандомізованих досліджень традиційної хіміотерапії при рецидивах не існує. Найбільші рандомізовані дослідження у цій ситуації використовують нові препарати і включають порівняння бортезомібу проти дексаметазону, леналідоміду і дексаметазону проти дексаметазону (Richardson et al, 2005; Dimopoulos et al, 2007; Weber et al, 2007). Незважаючи на відсутність рандомізованих даних, на основі опублікованих досліджень та досвіду у Великобританії можуть бути визначені деякі принципи, що можуть вплинути на вибір методу лікування при рецидиві. До них належать:

- а) ефект від проведення того самого лікування, що було застосоване на момент



діагностики, пов'язаний зі збільшенням ступеня стійкості до лікування. Невелика тривалість ремісії після даного лікування є сильним індикатором щодо застосування альтернативних режимів;

б) використання нових препаратів у режимі монотерапії обмежена, тому ці препарати повинні призначатися у комбінації, для отримання максимально позитивної відповіді.

Через неоднорідність та мінливість пацієнт-специфічних факторів, включаючи супутні захворювання - збереження токсичності пов'язане з попередньою терапією. Не існує рекомендованого стандартного підходу щодо лікування при рецидиві, проте деякі рекомендації на доказовій основі з лікування рецидиву мієломи у Великобританії наводяться нижче.

### **12.1. Використання нових препаратів при рецидиві**

При лікуванні пацієнтів з рецидивом найчастіше використовуються 3 препарати: талідомід, бортезоміб та леналідомід. Як правило, вони використовуються в комбінації з кортикостероїдами (пульс-терапія або щотижневий дексаметазон), а іноді – алкілюючим агентом, зазвичай циклофосфамідом. Докази ефективності та питання, пов'язані з токсичністю для кожного з них, наведено нижче.

#### **Талідомід**

Численні дослідження підтвердили ефективність талідоміду при рецидиві та резистентності з рівнем відповіді 30–40 % при використанні в монотерапії (Barlogie et al, 2001) та 60 % при використанні в комбінації з дексаметазоном (Dimopoulos et al, 2001; Palumbo et al, 2001). Подальші дослідження продемонстрували, що комбінація талідоміду з дексаметазоном у хворих з документально підтвердженою резистентністю до обох препаратів окремо (не обов'язково послідовно) - до 25 % пацієнтів отримають позитивну відповідь на лікування даною комбінацією (Weber et al, 1999). Рівень відповіді в подальшому збільшений шляхом додавання хіміотерапії. Численні комбінації талідоміду з цитотоксичною хіміотерапією на додаток до дексаметазону також були вивчені, що привело до поліпшення рівня відповіді порівняно з монотерапією. Найчастіше застосованими комбінаціями у Великобританії є CTD, з представленим рівнем відповіді до 80 % (Dimopoulos et al, 2004; Garcia-Sanza et al, 2004; Kropff et al, 2003; Kyriakou et al, 2005; Sidra et al, 2006).

Відповідь на терапію є швидкою, причому пацієнти показують зниження рівня М-протеїну у перші 28 днів, хоча максимальна реакція відбувається значно пізніше (Waage et al, 2004). Оптимальна доза залишається неясною. Хоча в оригінальних дослідженнях цільова доза становила 800 мг/день, це рідко досягається. В мета-аналізі середня доза, що задовільно преносилася становила 400 мг/день (Glasmacher et al, 2006). Оптимальна тривалість терапії також не була визначена. На сьогодні більшість досліджень вважають за необхідне припинити лікування через прогресування захворювання або побічні ефекти, але при режимі CTD, зазвичай, призначається максимум 6 курсів, хоча в умовах рецидиву талідомід буде продовжений після завершення режиму CTD.

#### **Бортезоміб**

Бортезоміб, ліцензований FDA та Європейським Союзом (ЄС) для пацієнтів з рецидивом мієломи і затверджений NICE в якості монотерапії при першому рецидиві. У дослідженні III фази 669 пацієнтів з рецидивом мієломи були рандомізовані у групи на бортезоміб або високі дози дексаметазону (Richardson et al, 2005). Бортезоміб продемонстрував перевагу з оновленим рівнем відповіді 42 % порівняно з 18 % у

групі дексаметазону ( $p < 0,001$ ), перевагою в часі до прогресування (у середньому 6,22 місяців проти 3,49 місяців,  $p < 0,001$ ) та загальній виживаності ( $p < 0,001$ ) (Richardson et al, 2007), незважаючи на те, що 60 % пацієнтів переведено в групу бортезомібу з групи дексаметазону. Крім того, 56 % пацієнтів покращили свою початкову відповідь з підтримуючою терапією.

Дані II фази вказують на поліпшення відповіді, коли дексаметазон додається до монотерапії бортезомібом у пацієнтів з недостатньою відповіддю (Richardson et al, 2003). Це узгоджується з даними *in vitro* адитивної цитотоксичності (Hideshima et al, 2001) та забезпечує обґрунтування використання бортезомібу з дексаметазоном на початку терапії. У цих дослідженнях бортезоміб вводили двічі на тиждень внутрішньовенно болюсно протягом двох тижнів 21-денного циклу (до 8 циклів максимум), хоча більшість відповідей спостерігались протягом трьох циклів. Дексаметазон призначався у дозі 20 мг у день введення бортезомібу та у наступний день після кожного введення дози бортезомібу.

Багато досліджень застосування комбінації бортезомібу з хіміотерапевтичними агентами або іншими новими препаратами також виконувалися в умовах рецидиву захворювання. Велике дослідження III фази з порівняння бортезомібу та ліпосомального доксорубіцину до монотерапії бортезомібом продемонструвало переваги у відповіді та її тривалості для комбінованого режиму (Orlowski, 20 et al 07). Дані численних досліджень II фази продемонстрували безпечність інших комбінацій з вищими рівнями відповіді, аніж монотерапії. Проте, необхідні ще більш тривалі спостереження та дані рандомізованих досліджень.

#### **Леналідомід**

У ЄС леналідомід ліцензований для застосування у комбінації з дексаметазоном для лікування хворих з мієломою, які отримали принаймні один курс лікування, а у Великобританії нещодавно настанова NICE схвалила препарат також у комбінації з дексаметазоном для лікування пацієнтів з другим або наступним рецидивом.

Леналідомід призначається у дозі 25 мг/день перорально протягом 21 дня з 28-денного циклу (Richardson et al, 2002) з дексаметазоном у вигляді пульс-терапії тричі по 40 мг у день 4 дні та одноразово у наступних циклах. Два рандомізованих багатоцентрових подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень II фази з використанням ідентичних протоколів були проведені для порівняння використання леналідоміду з монотерапією дексаметазоном (Dimopoulos et al 2009a). Результати досліджень були схожі, показавши значно більш високий загальний рівень відповіді у групі леналідоміду/дексаметазону порівняно з контрольною групою (60,6% проти 21,9%,  $p < 0,001$ ). При медіані спостереження 48 місяців сукупний аналіз двох випробувань показав, що час до прогресування та ЗВ також були значно тривалішими в групі леналідоміду/дексаметазону, не зважаючи на те, що пацієнтам у групі лише дексаметазону дозволялося отримувати лікування леналідомідом при рецидиві, та після дострокового розкриття коду цих двох досліджень, пацієнтам, рандомізованим для дексаметазону, був запропонований леналідомід (Dimopoulos et al, 2009a).

Подальший аналіз результатів цих досліджень III фази передбачає, що більш високий рівень відповіді та кращий час до прогресування ТТП досягається у пацієнтів, які отримували лікування при першому рецидиві, порівняно з пацієнтами, які отримували лікування при наступних рецидивах (65 % проти 58 % та 71 тиждень проти 41 тижня відповідно), хоча результати у пацієнтів, які отримували лікування пізніше, все ще були значно вищі у групі леналідоміду/дексаметазону (Stadtmauer et

al, 2009). Пацієнти, які лікувалися талідомідом, також отримали позитивний результат від леналідоміду (рівень відповіді 54 % проти 15 % у групі дексаметазону), хоча рівні відповіді були трохи нижчими у порівнянні з пацієнтами, які не лікувалися раніше талідомідом (63 % та 27 % для груп леналідоміду/дексаметазону і дексаметазону відповідно) (Wang et al, 2006). Нейтропенія або тромбоцитопенія 3 або 4 ступеня виникла у 35 % і 13 % відповідно у пацієнтів, які отримували леналідомід і дексаметазон при рецидиві мієломи (Dimopoulos et al, 2009a).

## **12.2. Трансплантація при рецидиві**

Високі дози терапії та трансплантація стовбурових клітин можуть розглядатися у пацієнтів, яким раніше не проводилась трансплантація стовбурових клітин (Fernand et al, 1998). Повторна трансплантація також може бути ефективною стратегією у окремих пацієнтів з рецидивом більш ніж через 18 місяців після першої ауто трансплантації і це в даний час досліджується у рандомізованому дослідженні у Великобританії. Це питання обговорюється більш детально в розділі 9.4.

## **12.3. Комбінації нових препаратів та нові види лікування мієломи**

Поточні дослідження II і III фази порівнюють комбінації вищевказаних препаратів у якості терапії при рецидиві та терапії першої лінії. Початкові результати є досить перспективними і припускають, що комбінації леналідоміду, бортезомібу, дексаметазону та бортезомібу, талідоміду і дексаметазону добре переносяться та дають високі показники відповіді.

## **12.4. Препарати в процесі розробки**

Багато нових препаратів ще перебувають у стадії розробки. Обнадійливі результати ранніх випробувань були повідомлені для кількох препаратів, включаючи IMiD другого та третього покоління, такі як помалідомід (Lacy et al, 2009), інгібітори протеаз, у тому числі карфілзоміб (O'Connor et al, 2009) та алкілюючі агенти, такі як бендамустін (Rönisch et al, 2008). Були повідомлені високі рівні відповіді з хорошим профілем побічних ефектів, хоча дослідження ще занадто рано коментувати щодо будь-яких переваг у контексті виживання.

Крім того, у даний час в клінічних випробуваннях вивчається безпечність та ефективність ряду нових видів лікування мієломи або в якості монотерапії, або в комбінації з більш традиційною хіміотерапією. Приклади включають цільові специфічні сполуки, такі як інгібітори протеїнкінази, FGFR3 і IL6, інгібітори білка теплового шоку 90 та агенти модифікації структури хроматину, такі як інгібітори гістондеацетилази і деметилювальні агенти. Доклінічні дослідження *in vitro* та *in vivo* обнадіюють, але ще не вистачає клінічних доказів на підтримку їх використання поза клінічними випробуваннями.

## **12.5. Локальна променева терапія**

Деякі пацієнти можуть мати локальний рецидив захворювання, наприклад, спінально-мозкову плазмоцитому з невеликою кількістю проявів активного захворювання в інших місцях. Такі пацієнти, особливо якщо вони знаходяться за межами першого рецидиву, можуть лікуватися за допомогою місцевої променевої терапії, щоб уникнути додаткової токсичності системної терапії, яка була б варіантом для повторної активації захворювання.

## 12.6. Вибір лікування при рецидиві

Рішення, що стосуються лікування при рецидиві, мають бути прийняті згідно з низкою факторів, включаючи: час рецидиву, ефективність та токсичність препаратів, що використовувалися в попередній терапії (наприклад, виникнення периферичної невропатії), вік, функції кісткового мозку і нирок, супутні захворювання (наприклад, цукровий діабет) та пріоритети пацієнта. Запропонований алгоритм (див. Додаток 5) бере до уваги ці фактори та надає загальні рекомендації, але слід зазначити, що докази для переважання рекомендації одного лікування над іншим у визначені моменти часу існують не завжди. Незважаючи на це, існує ряд стандартних шляхів лікування, розроблених у Великобританії на основі доказів досліджень, досвіду та погоджень NICE. Наскільки це можливо, лікування повинно бути індивідуалізованим, та слід визнати, що це не обов'язково найкраща практика застосовування конкретного режиму лікування у певні моменти часу. У майбутньому, цілком імовірно, що лікування буде «ризик-адаптованим» і присутність або відсутність конкретних прогностичних факторів зможе визначати вибір терапії (див. огляд San Miguel та ін, 2008a) як при первинній діагностиці, так і при рецидиві. Включення у клінічні випробування слід розглядати при кожному рецидиві.

Багато пацієнтів у Великобританії отримують терапію на основі талідоміду як вид індукції разом/без ВДХТ/ТАСК. Рекомендується, щоб цим пацієнтам призначався бортезоміб разом/без кортикостероїдів і/або хіміотерапія при першому рецидиві. Для деяких пацієнтів, наприклад, з наявними невропатіями, нерухомістю, відсутністю венозного доступу, це не буде вважатися найкращою терапією або вибором пацієнта. Пацієнти, які мають тривалу першу фазу плато (> 18 місяців) після початкової терапії та які не підходять для призначення бортезомібу, можуть лікуватися за допомогою тієї ж схеми. Багато пацієнтів відповіли б на талідомід в якості початкової терапії, і такі пацієнти, ймовірно, дадуть відповідь знову при рецидиві. Використання другої ТАСК обговорюється нижче і в розділі 9.4.

Пацієнти з другим і наступним рецидивом або пацієнти при першому рецидиві, стійкі до талідоміду або бортезомібу, повинні бути розглянуті для лікування леналідомідом. Пацієнти з нирковою недостатністю повинні розглядатися для лікування режимами, що містять бортезоміб для досягнення швидкого зменшення навантаження нирок легкими ланцюгами та максимізації шансів на відновлення їх функції.

### Рекомендації

- **Найбільш відповідне лікування повинне визначатися на індивідуальній основі залежно від строків рецидиву, віку, попередньої терапії, функції кісткового мозку та супутніх захворювань, а також пріоритетів пацієнта (ступінь рекомендації A1).**
- **Широкий обсяг даних випробувань підтримує використання режимів на основі талідоміду, бортезомібу і леналідоміду як лікування при першому та наступних рецидивах (ступінь рекомендації A1).**
- **Клінічна ефективність талідоміду, бортезомібу і леналідоміду не залежить від кількості або виду попередніх ліній терапії (ступінь рекомендації C2).**
- **Якщо не протипоказано, лікування талідомідом, бортезомібом або леналідомідом повинне надаватися з дексаметазоном разом/без хіміотерапії, аби збільшити рівень відповіді (ступінь рекомендації A1).**
- **Повторна аутологічна трансплантація може розглядатися у пацієнтів з**

хорошою відповіддю на початкову трансплантацію ( $\geq 18$  місяців до прогресування захворювання) (ступінь рекомендації B1).

- За можливості, пацієнти повинні розглядатися в контексті клінічних випробувань. Випробування I/II фази підходять для пацієнтів з рецидивною/рефрактерною мієломою (ступінь рекомендації A1).
- Хороша підтримуюча терапія є важливою (ступінь рекомендації A1).

***Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013:***

**Лікування рецидивів і рефрактерного захворювання**

Вибір терапії при рецидиві залежить від декількох параметрів, таких як вік, загальний стан, супутні захворювання, тип, ефективність та переносимість попереднього лікування, кількість попередніх ліній терапії, наявність інших варіантів лікування та інтервал з моменту останньої терапії. ЕМА ухвалила леналідомід в комбінації з дексаметазоном [25-26] та бортезомібом в якості монотерапії [27] або в комбінації з пегільованим доксорубіцином [28]. Проте, бортезоміб в основному використовується в комбінації з дексаметазоном при рецидивах.

Талідомід та бендамустин – ефективні ліки, часто використовуються, але не затверджені для застосування [29]. Потрійні комбінації довели ефективність в другій фазі випробувань, але лише одне рандомізоване випробування показало перевагу VTD над TD щодо виживаності без прогресування у хворих з рецидивом після TACK [30].

У молодих пацієнтів друга TACK може бути розглянута за умови, що пацієнт мав хорошу відповідь на попередню TACK та не спостерігалось прогресування хвороби більше 24 місяців [31]. При рецидивах трансплантація алогенних стовбурових клітин повинна виконуватися лише в контексті клінічних випробувань.

Якщо це можливо, пацієнтам пропонують участь у клінічних випробуваннях. Помалідомід [29], третій у своєму класі IMiD, і карфіломід [29], другий у своєму класі інгібітор протеаз, затверджені у США, але не доступні у Європі поза межами клінічних випробувань. Інші препарати або класи препаратів, такі як інгібітори гістон-деацетилази або моноклональні антитіла, у даний час знаходяться в стадії розробки [29].

***Коментар робочої групи***

*Станом на 01.05.2015р. лікарські засоби помалідомід та карфіломід в Україні не зареєстровані.*

**Персоналізована медицина**

У 2013 році жоден прогностичний фактор або система стадіювання, в тому числі МСС, цитогенетика або профілі експресії генів, не використовувалися рутинно для визначення стратегії, адаптованої до ризику. При цьому захворюванні потрібно більше досліджень, щоб визначити молекулярні маркери, що б могли привести до досягнень в персоналізованій медицині.

***Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH***

### **13. Інформування та підтримка пацієнтів**

Надання інформації та підтримки пацієнтам та особам, які за ними доглядають, є важливою складовою лікування аби пацієнт усвідомив свій діагноз та приймав обґрунтовані рішення стосовно варіантів лікування. Це також дозволить їм зрозуміти важливість дотримання схеми лікування, що може бути досить обтяжливим. Мієлома є особливим видом раку, що впливає на пацієнтів та осіб, які за ними доглядають у багатьох фізичних, емоційних та соціальних сферах. Таким чином, інформація та підтримка повинні надаватися з урахуванням індивідуальних потреб.

Як мінімум, для пацієнтів та їх сімей важливо зрозуміти цілі та ризики лікування хвороби, і той факт, що, хоча лікування не призведе до одужання, воно зможе полегшити симптоми, продовжити життя та покращити його якість. Позитивні аспекти лікування необхідно підкреслити. Вони повинні знати, що їх лікування та допомога були обговорені та узгоджені з МДГ та їм повинні бути надані контакти ключових медичних працівників. Пацієнтам слід розповісти про відповідні клінічні дослідження та дати достатній рівень інформації і часу, щоб прийняти обґрунтоване рішення про те, чи брати участь у дослідженні чи ні. Пацієнти з мієломою повинні бути проінформовані щодо мережі підтримки в суспільстві. Команда спеціалістів повинна забезпечити пацієнтів та їх сім'ї інформацією щодо місцевої мережі підтримки, чи то спеціалізованих мереж з мієломи, чи з раку.

Нарешті, треба пояснити, що симптоми мієломи та побічні ефекти лікування можуть призвести до тривалої непрацездатності і перешкодити багатьом пацієнтам повернутися на роботу. Високодозові і звичайні режими хіміотерапії також заважають роботі протягом кількох місяців. Пацієнти часто потребують поради з соціально-економічних проблем, пов'язаних з їх станом та лікуванням. Команда спеціалістів повинна бути в змозі надати інформацію щодо державної допомоги, наприклад, допомоги з інвалідності, та інші відповідні соціальні послуги.

#### **Ключові рекомендації**

- **Пацієнта та його сім'ю необхідно чесно проінформувати щодо діагнозу якомога швидше.**
- **Інформацію бажано надати в затишному місці в приватній обстановці, в ідеалі, у компанії близьких родичів та присутності спеціаліста - медсестри. Інформаційні потреби сім'ї пацієнта повинні бути задоволені, за можливості.**
- **Пацієнтам та їх партнерам/опікунам необхідно дати час на відповідні запитання, після підтвердження діагнозу. Це найкраще зробити з інтервалом у декілька годин або днів.**
- **Пацієнти повинні бути проінформовані щодо відповідних клінічних досліджень.**
- **Плани лікування повинні бути повідомлені пацієнту та його/її опікуну у простій формі та чітко записані в історії хвороби, аби інформація була доступною для інших членів мультидисциплінарної команди спеціалістів.**
- **Пацієнти повинні бути проінформовані щодо імен ключових членів команди спеціалістів, які відповідають за їх лікування, та повинні надавати їм поради та підтримку, за необхідності.**
- **Наприкінці консультації рекомендується надати пацієнтам та їхнім**

родичам/опікунам письмову інформацію щодо їх стану. Слід також забезпечити пацієнтів та їх сім'ї/опікунів доступом до інших інформаційних джерел.

**Важливі джерела інформації:**

**Myeloma UK** надає інформацію та підтримку усім хворим з мієломою і спрямована на поліпшення лікування та догляду за допомогою освіти, досліджень, проведення кампаній та проінформованості.

[www.myeloma.org.uk](http://www.myeloma.org.uk)

**Leukaemia and lymphoma Research** підтримує дослідження з мієломи, а також надає пацієнту інформаційні буклети.

[www.llresearch.org.uk](http://www.llresearch.org.uk)

**Macmillan cancer support** надає практичну, медичну та фінансову підтримку.

[www.macmillan.org.uk](http://www.macmillan.org.uk) пацієнтів

## **II. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011, BCSH / UKMF ТЕРАПІЯ СУПРОВОДУ ПРИ МНОЖИННІЙ МІЄЛОМІ**

### **1. Вступ: визначення та методологія**

У переважної більшості пацієнтів мієлома є невиліковною хворобою. В останні роки низка ефективних методів лікування збільшила можливості контролювати хворобу до такого ступеня, що мієлома тепер у багатьох пацієнтів може бути хронічним захворюванням. Поліпшення виживаності підтверджується випробуваннями Британіської Ради з медичних досліджень мієломи (MRC) та іншими епідеміологічними даними, а при сучасному веденні молоді пацієнти, які відповідають на інтенсивне лікування, тепер можуть розраховувати на виживаність впродовж близько 7 років з моменту постановки діагнозу (Morgan et al, 2009) або потенційно більше (Brenner et al, 2008, 2009). Проте, поліпшення виживаності пацієнтів з мієломою призвело до збільшення тягаря симптомів, пов'язаних не лише з самим захворюванням, але також з кумулятивним ефектом лікування. Тому головною проблемою сучасного ведення мієломи є узгодження прогресу, досягнутого у продовженні виживаності через контроль захворювання, при цьому забезпечуючи оптимізацію загальної якості життя ефективними заходами підтримки від постановки діагнозу і впродовж життя.

Метою даної настанови є узагальнення національного консенсусу гематологічного співтовариства та спеціалістів, які беруть участь у терапії супроводу пацієнтів з мієломою. Для цілей цієї настанови було використане визначення, прийняте в настанові Національного інституту здоров'я та клінічної досконалості (NICE) Національної служби охорони здоров'я Великобританії (NHS) (NICE, 2004)

**«Терапія супроводу – це заходи та методи, що допомагають пацієнту та його родині впоратися з раком та його лікуванням від попередньої діагностики і тривалої терапії до одужання, тривалої хронічної хвороби або смерті та важкої втрати. Це допомагає пацієнту отримати максимальну користь від лікування та якомога кращу якість життя з наслідками захворювання. Їй надається рівний пріоритет поряд з діагностикою та лікуванням».**

Це визначення досить широке і охоплює не лише симптоматичне лікування та паліативну допомогу, але й широкий спектр варіантів лікування, що вважаються «гематологічною підтримуючою терапією», в тому числі антибактеріальні, антикоагуляційні засоби, трансфузійну терапію та фактори росту. Хоча більшу частину терапії супроводу можуть забезпечувати гематологи та їхні команди, що відповідають за допомогу пацієнтам з мієломою, якщо у пацієнтів нема відповіді на лікування або є нестерпні побічні ефекти, слід звернутися за консультацією до інших команд спеціалістів. У деяких пацієнтів задовільне симптоматичне лікування часто досягається лише через хорошу мультидисциплінарну співпрацю і допомогу спеціалістів паліативної медицини, керування болем, клінічної онкології та ортопедії. Це, ймовірно, найкраще досягається через рутинні засідання мультидисциплінарної команди (МДК) (NICE 2003a). Управління психологічним аспектам також важливо. Може бути надане направлення поза стаціонаром до команди паліативної допомоги громади або до місцевого хоспісу.

Ця настанова повинна розглядатися разом з настановою Британського комітету стандартів в гематології (BCSH) з діагностики та лікування множинної мієломи 2011 (Bird et al, 2011), яку вона доповнює. Ведення симптомів у пацієнтів з мієломою на усіх стадіях повинно засновуватися на засадах доказової паліативної медицини, де це



можливо. Оскільки багато гематологів вітатимуть конкретні рекомендації в деяких областях, за необхідності надаються рівні доказів. Були запропоновані певні схеми лікування, більшість з яких буде в компетенції гематологічної практики. Щодо інших областей, настанова пропонує спеціалізовану медичну допомогу за межами гематології. Проте, ця настанова не повинна носити директивний характер, оскільки існують відмінності. Настанова може не підходити для усіх пацієнтів, або під обставини конкретного пацієнта чи переваги лікаря можуть бути на користь альтернативного підходу.

Цей проект настанови був підготовлений авторською групою за сприяння інших членів більш широкої групи BCSH з розробки настанови з міеломи. Участь пацієнта була забезпечена Товариством Міеломи Великобританії. Згодом настанова була переглянута на основі консенсусу Форуму Виконавчого комітету Великобританії з міеломи і членів Цільової групи з гематоонкології BCSH. Потім настанова була розглянута широкою радою зі 100 британських гематологів Британського товариства BCSH з гематології та у відповідних випадках були включені коментарі. Критерії, що використовувалися для рівнів і класів доказів, наводяться в Додатку 3. Процедури для настанови на замовлення BCSH

[http://www.bcsghguidelines.com/BCSH\\_PROCESS/42\\_EVIDENCE\\_LEVELS\\_AND\\_GRADES\\_OF\\_RECOMMENDATION.html](http://www.bcsghguidelines.com/BCSH_PROCESS/42_EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION.html)

Агентства США з дослідження і якості в охороні здоров'я (наведені у Додатку I). У підготовці цієї настанови автори розглянули загальну економічну ефективність рекомендованих втручань, а також дані клінічної ефективності, але формальна економічна оцінка не проводилася.

Використання цієї настанови для надання допомоги у веденні окремих пацієнтів повинно бути поєднане з відповідною професійною підготовкою. Усі дози ліків необхідно перевіряти за референтними джерелами, такими як Британський національний формуляр (БНФ), формуляр паліативної допомоги (ФПД) або аналогічні джерела. Автори, BCSH або видавці не можуть брати на себе юридичну відповідальність за лікування окремого пацієнта.

### ***Коментар робочої групи***

*В Україні інформація щодо реєстрації лікарських засобів знаходиться у Державному реєстрі лікарських засобів України [www.drlz.kiev.ua](http://www.drlz.kiev.ua).*

## **2. Лікування анемії**

Анемія (концентрація гемоглобіну < 120 г/л) має місце при мієломі приблизно у 75% пацієнтів на момент встановлення діагнозу (Kyle et al, 2003). У більшості пацієнтів анемія є нормохромною і нормоцитарною та викликана самою мієломою та/або мієлосупресивним ефектом хіміотерапії. Інші причини, такі як дефіцит кровотворення або кровотеча, повинні бути виключені. Багато пацієнтів також повідомляють про втому, що може бути викликана як фізичними, так і психологічними факторами, пов'язаними з захворюванням та його лікуванням, але було показано, що анемія є важливим фактором (Cella et al, 2004). Європейське широке опитування пацієнтів з мієломою показало, що поширеність анемії під час хіміотерапії складає близько 85 % (Virgegard et al, 2006).

Анемія може лікуватися переливанням крові або стимуляторами еритропоезу (СЕР). Переливання крові може бути дуже корисним у короткотерміновій корекції анемії, від помірної до важкої, у симптоматичних пацієнтів. Пацієнти з мінімальною

або безсимптомною, легкою або помірною анемією (у зв'язку з їх захворюванням) можуть бути під спостереженням, і у деяких з них симптоми анемії зменшуються, коли мієлома контролюється хіміотерапією. СЕП рекомендуються для лікування мієломи у пацієнтів з анемією та порушеннями функції нирок, пов'язаними з лікуванням (Locatelli et al, 2004). Доза СЕП < 20 000 МО/тиждень може бути адекватною у пацієнтів, у яких ураження нирок є основною причиною анемії. У Великобританії може бути необхідним направлення пацієнта до нефролога, для отримання доступу до фінансування СЕП від NHS.

Дані з рандомізованих досліджень, що включали пацієнтів з мієломою, показують, що призначення СЕП збільшує концентрацію гемоглобіну у двох третин пацієнтів, знижує потребу в переливанні крові та має значний позитивний вплив на якість життя (Littlewood et al, 2001; Osterborg et al, 2002; Hedenus et al, 2003).

Остання настанова Американського товариства гематології та Американського товариства клінічної онкології рекомендує введення СЕП у найнижчій можливій дозі, що повинна підвищити рівень гемоглобіну до найнижчої прийнятної концентрації для уникнення переливання (Rizzo et al, 2010). Європейська настанова передбачає приділення уваги строкам початкового призначення СЕП у пацієнтів з  $Hb < 110$  г/л (Vokemeier et al, 2007). У Великобританії NICE не рекомендує лікування анемії, що пов'язана з лікуванням раку (за винятком раку яєчника).

У пацієнтів, які отримують терапію у високих дозах, лікування СЕП в період цитопенії не має ніякого впливу на зменшення необхідності переливання. Навпаки, деякі дослідження з невеликою кількістю пацієнтів, показують, що початок лікування СЕП на 30-й день, може збільшити концентрацію гемоглобіну та знизити необхідність переливання після аутологічної і аlogenної трансплантації (Baron et al, 2003; Vanstraelen et al 2005).

Існує підвищений ризик тромбозу в пацієнтів з раком, які отримують лікування СЕП (відносний ризик 1.67). Побоювання з приводу підвищеної смертності серед пацієнтів, які отримують лікування СЕП також збільшилися, але немає даних, які б свідчили про те, що результат у пацієнтів з мієломою гірший після лікування СЕП. В рандомізованих дослідженнях пацієнтів з раком, які отримують хіміотерапію, немає різниці у виживаності серед тих, хто отримує СЕП і тих, хто отримує плацебо (відносний ризик 1.04) (Vohlius et al, 2009).

Пацієнти з мієломою, які отримують талідомід або леналідомід, мають підвищений ризик тромбоутворення. Проте, існують суперечливі повідомлення про те, що цей ризик посилюється й надалі, при лікуванні СЕП (Bennett et al, 2006; Menon et al, 2008).

### Рекомендації

- У пацієнтів зі стійкою симптоматичною анемією (як правило, концентрація гемоглобіну < 110 г/л), у яких дефіцит кровотворення був виключений, слід розглядати пробне лікування стимуляторами еритропоезу (СЕП) (клас рекомендації А; рівень доказовості 1b).
- Можна обрати один з дарбепоєтинів (6 x 25 мкг / кг кожні 3 тижні), епоєтин-альфа (40 000 МО один раз на тиждень або епоєтин-бета (30 000 МО один раз на тиждень) підшкірно. Можна розглядати подвоєння дози через 4 тижні у хворих зі збільшенням гемоглобіну < 10 г / л (рекомендація класу В; рівень доказовості 2a). Лікування СЕП має бути

припинено після 6-8 тижнів, якщо не отримано підвищення рівня гемоглобіну.

- Концентрація гемоглобіну не повинна підніматися вище 120 г/л (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).
- Пацієнти з анемією, що викликана нирковою недостатністю повинні отримати пробне лікування СЕП (рівень рекомендації В; рівень доказовості IIa).
- Справжній або функціональний дефіцит заліза, що може виникнути під час лікування СЕП усувається внутрішньовенним введенням препаратів заліза (NCCN, 2010).

### 3. Питання гемостазу та тромбозу

#### 3.1. Ризики кровотечі

Кровотеча рідко буває пов'язана з мієломою при першому зверненні до лікаря. Вона частіше виникає в результаті прогресування захворювання, тромбоцитопенії (імуно-опосередкована або за рахунок інфільтрації кісткового мозку), ниркової недостатності, інфекції та лікування токсичності. Парапротеїнемія при мієломі може спричиняти кровотечі через набуту хворобу Віллебранда (ХВ) (Sampson et al, 1983), тромбоцитарну дисфункцію (Di Minno et al, 1986), дефекти полімеризації фібрину (Coleman et al, 1972), гіперфібриноліз (Sane et al, 1989) або циркулюючі гепариноподібні антикоагулянти (Llamas et al, 2001), а при первинному амілоїдозі дефіцит фактору X (Mumford et al, 2000). Як правило, зниження в плазмі парапротеїну (при плазмаферезі і/або циторедуктивній терапії) поліпшує геморагічні прояви у зв'язку з ускладненнями через парапротеїнемію. Концентрати протромбінового комплексу, рекомбінантний фактор VIIa та спленектомія були успішними у лікуванні деяких епізодів кровотечі у пацієнтів з дефіцитом фактору X через AL-амілоїдоз (Boggio & Green, 2001; Thompson et al, 2010). Немає консенсусу щодо лікування набутої хвороби Віллебранда при мієломі. Епізоди кровотеч зі змінним успіхом лікували десмопресином (минучі, якщо була будь-яка відповідь), внутрішньовенними імуноглобулінами (зазвичай буває як клінічне, так і лабораторне поліпшення), концентратами фактору VIII/Віллебранда (різні клінічні та лабораторні відповіді) (Federici, 2006). Лікування кровотечі у пацієнтів з мієломою повинно бути індивідуалізованим, тому загальних рекомендації немає.

#### 3.2. Тромботичні ризики

Мієлома та інші порушення плазматичних клітин мають добре встановлену асоціацію з венозною тромбоемболією (ВТЕ) (Srkalovic et al, 2004). Недавнє ретроспективне дослідження записів госпіталю ветеранів США продемонструвало, що захворюваність на тромбоз глибоких вен (ТГВ) склала 7-8/1000 у пацієнтів з мієломою, в порівнянні з пацієнтами з моноклональною гамопатією невизначеної значущості (MGUS; 3-1/1000) або без розладів плазматичних клітин (0-9/1000) (Kristinsson et al, 2008). Активне захворювання, лікування раку, інфекції, попередня ВТЕ, нерухомість і параплегія – усе це є визнаними додатковими факторами ризику ВТЕ у стаціонарних пацієнтів. Було продемонстровано, що талідомід і леналідомід в подальшому збільшують цей ризик. Ризик ВТЕ при монотерапії леналідомідом виявився нижчим, аніж при лікуванні талідомідом. Кожен з препаратів, що використовувався у якості монотерапії, незначно збільшує ризик, але коли він застосовується в комбінації з високими дозами кортикостероїдів або цитостатиків,

ризик ВТЕ значно зростає (Richardson et al, 2006a; Dimopoulos et al, 2007; Weber et al, 2007). Ризик ВТЕ виявився вищим у пацієнтів з вперше діагностованою мієломою, які отримували лікування леналідомідом та дексаметазоном (25-75 %) ( Zonder et al, 2006 ; Rajkumar et al, 2009).

### 3.2.1. Оцінка ризику ВТЕ.

Як і усі стаціонарні пацієнти, пацієнти з мієломою повинні оцінюватися щодо ризику розвитку ВТЕ та отримати відповідну тромбопрофілактику [низькомолекулярним гепарином (НМГ) або фондапарінуком].

Усі пацієнти з мієломою, які починають лікуватись талідомідом або леналідомідом, повинні бути оцінені щодо ризику ВТЕ (див. таблицю). Показники ВТЕ, пов'язані з талідомідом і леналідомідом, значно варіюються, в залежності чи це вперше діагностоване захворювання, чи це рецидив/резистентність, або вплив супутнього застосування СЕП. Ця оцінка повинна враховувати особливості пацієнта (наприклад, попередню ВТЕ, ожиріння, супутні захворювання), фактори, пов'язані з мієломою (наприклад, тяжкість хвороби, гіперв'язкість плазми крові) та ускладнення пов'язані з лікуванням (наприклад, одночасне застосування високих доз кортикостероїдів). Пацієнтів, які приймають замісну гормонотерапію, слід заохочувати припинити її, за можливості.

**Таблиця І.** Модель оцінки ризику для профілактики венозної тромбоемболії у пацієнтів з множинною мієломою, які отримують талідомід або леналідомід [адаптовано з дозволу Palumbo et al (2008a)]. © 2008 Nature Publishing Group.

<p><i>Індивідуальні /пов'язані з мієломою фактори ризику (ФР)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Новий діагноз мієломи.</li> <li>- Підвищена в'язкість.</li> <li>- Особистий або сімейний анамнез ВТЕ.</li> <li>- Ожиріння (індекс маси тіла <math>\geq 30</math>).</li> <li>- Супутні захворювання: серцеві, цукровий діабет, ниркова недостатність, хронічні запальні захворювання.</li> <li>- Нерухомість (гостра або хронічна).</li> <li>- Тромбофілії, мієлопроліферативні розлади, гемоглобінопатія.</li> <li>- Недавні операції (протягом 6 тижнів): нейро-, ортопедичні, загальні травми, інші.</li> <li>- Лікування: еритропоез-стимулюючі агенти, замісна гормонотерапія, тамоксифен/стільбоестрон.</li> </ul>	<p>Якщо ніяких ФР<sup>1</sup> або лише 1 фактор ризику - розглянути аспірин.</p> <p>Якщо 2 або більше ФР, розглянути питання: НМГ (високий ризик профілактичної дози наприклад еноксапарин 40 мг., за необхідності) або варфарин (цільовий ІФН 2·5).</p>
<p><i>Терапія мієломи:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Доксорубіцин;</li> <li>- Високі дози кортикостероїдів (<math>\geq 480</math> мг/місяць дексаметазону або еквівалент), комбінована хіміотерапія;</li> </ul>	<p>НМГ<sup>2</sup> (високий ризик профілактичної дози, наприклад, еноксапарин 40 мг, за необхідності) або варфарин (цільовий ІФН 2·5)</p>
<p><i>ФР<sup>1</sup> кровотечі:</i> наявність фактора ризику кровотечі має спонукати лікарів розглянути, чи ризик кровотечі є достатнім для призначення фармакологічної профілактики тромбозів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- активна кровотеча;</li> <li>- гемофілія або інше відоме порушення згортання крові ;</li> <li>- кількість тромбоцитів <math>&lt; 100 \times 10^9</math>/л.</li> <li>- гострий інсульт у попередньому місяці (геморагічний чи ішемічний);</li> </ul>	

- 
- кров'яний тиск > 200 мм рт.ст. систолічний або > 120 мм рт.ст. діастолічний;
  - тяжкі захворювання печінки (аномальні показники протромбінового часу або наявний варикоз);
  - тяжке ниркове захворювання (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
  - призначення процедури або втручання з високим ризиком кровотечі.
- 

<sup>1</sup> – фактори ризику.

<sup>2</sup> – низькомолекулярний гепарин.

Інші пацієнти, які не одержують талідомід або леналідомід, також можуть мати ризик ВТЕ, і тромбопрофілактика може бути доцільною. Це особливо важливо у пацієнтів, які госпіталізовані для лікування гострих епізодів (інфекції, зневоднення, знеболення), у них ризик тромбозу може різко збільшитися. Потреби цих пацієнтів у фармакологічній профілактиці тромбозів слід розглядати індивідуально.

*3.2.2. Вибір тромбопрофілактичного підходу.* Роль НМГ в профілактиці ВТЕ у пацієнтів на медикаментозному або хірургічному лікуванні широко визнана, хоча ефективність аспірину залишається неясною, а низькі дози варфарину, як правило, неефективні (Geerts et al, 2004 ). При мієломі доказова база обмежена, а рекомендації об'єднують більш широкі принципи і, у разі наявності, конкретні дані.

При мієломі ціла низка різних тромбопрофілактичних стратегій була використана у пацієнтів, які отримували талідомід або леналідомід - аспірин, НМГ або варфарин [фіксована низька доза або скоригована доза для досягнення міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) 2·0-3·0]. Повідомляється, що як аспірин, так і НМГ знижують ризик ВТЕ у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію талідомідом або леналідомідом. Zonder et al, 2006 виявили, що виникнення симптоматичної ВТЕ при застосуванні леналідоміду та дексаметазону знизилась з 75 % до 15 % із введенням 325 мг аспірину щодня. Vaz et al, 2005 також повідомили про зниження частоти виникнення симптоматичної ВТЕ (з 58 % до 18 % ) з введенням 81 мг аспірину щодня у пацієнтів, які отримують талідомід з комбінованою хіміотерапією. Palumbo et al, 2006 виявили, що у 17 % пацієнтів, які отримували МПТ (мелфалан, преднізолон, талідомід) розвинулася симптоматична ВТЕ, але з введенням тромбопрофілактики еноксапарином захворюваність на симптоматичну ВТЕ знизилась до 3 %. Zangari et al, 2004 також продемонстрували зниження частоти виникнення ВТЕ при додаванні профілактично НМГ у пацієнтів, які отримують комбіновану хіміотерапію на додаток до талідоміду. У цьому дослідженні фіксовані низькі дози варфарину не знижують ризик симптоматичної ВТЕ. Скоригована доза варфарину (INR 2·0-3·0) або терапевтична доза НМГ також були використані у невеликому дослідженні 26 пацієнтів, які отримували початкову індукцію талідомідом та дексаметазоном з показником ВТЕ 8 % (Wang et al, 2005 ). Не існує доказів користі фіксованих низьких доз варфарину або застосування цільового INR <2.

На даний час жодне проспективне рандомізоване дослідження з порівняння стратегії тромбопрофілактики у пацієнтів, які отримують схеми лікування, що містять талідомід або леналідомід, не завершено. Незважаючи на відсутність чітких доказів, Міжнародна робоча група з мієломи нещодавно опублікувала деякі рекомендації з профілактики ВТЕ у пацієнтів, які отримують талідомід або леналідомід, що враховують як фактори ризику пацієнта, так і фактори ризику, пов'язані з лікуванням ВТЕ (Palumbo et al, 2008a).

### Фактори ризику поділяються на:

1. Діагноз самої мієломи (як і раку) та гіперв'язкість крові.
2. Індивідуальні фактори, в тому числі:
  - попередня ВТЕ;
  - успадкована тромбофілія;
  - індекс маси тіла  $>30 \text{ кг/м}^2$ ;
  - застосування центрального венозного катетера *in situ*;
  - наявність супутніх захворювань (серцево-судинної системи, хронічні захворювання нирок, цукровий діабет, гостра інфекція та іммобілізація);
  - хірургічне втручання;
  - анестезія;
  - травми;
  - введення СЕП.
3. Вибір терапії мієломи, зокрема, застосування високих доз дексаметазону  $\geq 480 \text{ мг/місяць}$ , доксорубіцину, поліхіміотерапія.

При супутніх захворюваннях більшість пацієнтів, які проходять курс лікування мієломи талідомідом або леналідомідом, мають  $\geq 2$  факторів ризику, включаючи усіх, хто отримує високі дози дексаметазону або поліхіміотерапію, і на основі цього підходу рекомендується НМГ (еквівалент еноксапарину 40 мг на день або дальтепарину 5000 одиниць на день) або скоригована доза варфарину (INR 2.0-3.0). Профілактично ацетилсаліцилова кислота (АСК) 75-325 мг один раз на день повинна застосовуватися лише у пацієнтів з  $\leq 1$  фактору ризику. У відносно рідкісних випадках у пацієнтів на монотерапії талідомідом або леналідомідом немає користі від тромбопрофілактики. Незважаючи на ці рекомендації, ризики ВТЕ завжди потрібно індивідуально співвідносити з ризиками кровотечі (наприклад, у випадках, коли можуть розвинутися тромбоцитопенія або вроджені чи набуті гемостатичні порушення) та інші ускладнення (наприклад, остеопороз). Крім того, безпечне і оптимальне введення та моніторинг НМГ і варфарину може створювати проблеми. До отримання результатів досліджень порівняння ефективності (АСК) з НМГ або варфарином, ці рекомендації є доцільними у пацієнтів, які отримують такі схеми, (Palumbo et al, 2008a). Пацієнти на леналідоміді з одним додатковим фактором ризику можуть отримувати АС 75 мг один раз на день, але немає ніяких доказів того, що він є ефективним для аналогічної групи на талідоміді. Останні і ті, у кого є два або більше додаткових факторів ризику потребують більшого захисту у вигляді профілактичної дози НМГ.

Тромбоцитопенія є частою перешкодою для безпечної тромбопрофілактики, пов'язаною як з інфільтрацією мозку, так і з лікуванням мієломи. Пацієнти з кількістю тромбоцитів  $< 100 \times 10^9/\text{л}$  повинні ретельно спостерігатися і, якщо кількість тромбоцитів падає нижче  $50 \times 10^9/\text{л}$ , тромбопрофілактика повинна бути припинена, за винятком випадків дуже високого ризику, які слід обговорити з експертом з гемостазу.

Тривалість тромбопрофілактики залишається спірною. Очевидно, що ризик ВТЕ знижується зі зменшенням тяжкості хвороби, і в цей час можуть бути зміни в лікуванні (наприклад, зменшення доз у схемах високодозового дексаметазону). Більшість ВТЕ у пацієнтів з мієломою трапляється протягом перших 6 місяців лікування. Так, наприклад, тромбопрофілактика може проводитися, принаймні, в

перші 4-6 місяців лікування до досягнення контролю активності мієломи при більш інтенсивних схемах, а потім може бути знижена або припинена. Проте, важливо, щоб ця стратегія була індивідуалізована, залежно від наявності факторів ризику у кожного пацієнта.

### 3.2.3. Лікування ВТЕ у хворих на мієлому.

Як і у інших пацієнтів з підозрою на ВТЕ, діагноз повинен бути поставлений з використанням відповідних досліджень, візуалізації, а лікування повинно проводитися відповідно до настанов найкращої практики, таких як настанови Американського коледжу пульмонологів (Kearon et al, 2008). Немає ніяких чітких рекомендацій щодо тривалості застосування антикоагулянтів у пацієнтів з мієломою, у яких розвивається ВТЕ, але оцінка ризиків є доцільною. Є докази належної якості, що у онкологічних хворих, у яких ризик рецидиву ВТЕ після припинення антикоагулянтів досягає 10 %, тривала підтримка препаратами НМГ значно рідше пов'язана з рецидивом ВТЕ, ніж при застосуванні варфарину без підвищеного ризику кровотечі (Lee et al, 2003; López et al, 2004). На основі цих досліджень, розширена терапія НМГ повинна розглядатися у пацієнтів з мієломою, враховуючи ці переваги проти незручності щоденних ін'єкцій, витрат і довготривалих ускладнень. У тих, хто починає лікуватись НМГ, необхідно перевірити базовий рівень тромбоцитів і продовжувати визначати кількість тромбоцитів кожні 2-4 дні протягом перших 2 тижнів лікування для виявлення гепариніндукованої тромбоцитопенії (ГІТ) (також визначити тромбоцитів через 24 години, якщо пацієнт отримував гепарин (нефракціонований або НМГ) в попередні 100 днів). Для пацієнтів з низьким індексом маси тіла або з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікувальна доза НМГ повинна бути скоригована і розділена та контролюватися з анти-Ха рівнями.

Якщо пацієнти мають підтверджену ВТЕ при прийомі талідоміду або леналідоміду, доцільно тимчасово припинити введення цих препаратів до повного встановлення стану антикоагуляції. Антикоагуляцію слід продовжувати впродовж лікування, а потім провести повторну оцінку ризику ВТЕ, щоб після цього повідомити про тривалість курсу застосування антикоагулянтів.

### Рекомендації

- **Рак, лікування раку, інфекції, попередня ВТЕ, нерухомість, ожиріння, параплегія, лікування СЕП, зневоднення та ниркова недостатність – це визнані фактори ризику ВТЕ, особливо у госпіталізованих пацієнтів. Як і у інших областях профілактики тромбозу, відповідним є підхід зі стратифікації ризиків у пацієнтів з мієломою (рівень рекомендації С; рівень ІV доказовості).**
- **Усі пацієнти, які мають починати терапію талідомідом або леналідомідом, повинні пройти оцінку ризиків ВТЕ та, за необхідності, отримувати належні тромбопрофілактичні заходи (клас рекомендації С; рівень доказів ІV).**
- **У пацієнтів, які отримують талідомід або леналідомід - ацетилсаліцилову кислоту (75-325 мг), можна розглядати як профілактику ВТЕ лише у пацієнтів низького ризику (тобто без або лише з одним фактором ризику мієломи/індивідуальним фактором ризику), якщо не протипоказано (клас рекомендації С; рівень доказовості ІV).**

- Пацієнтам, які отримують талідомід або леналідомід на додаток до комбінованої хіміотерапії/антрациклінів/високих доз кортикостероїдів або пацієнтам з двома або більше факторами ризику мієломи/індивідуальними факторами ризику, необхідно профілактично запропонувати НМГ (профілактичну дозу високого ризику) або варфарин (терапевтично скориговану дозу), якщо немає протипоказань. Не визначена роль фіксованих низьких доз варфарину (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).
- Тривалість тромбoproфілактики залишається неясною, але залежить від такого фактору ризику як активність захворювання (наприклад, в перші 4-6 місяців лікування до досягнення контролю) і знижується або припиняється, якщо немає значущих факторів ризику (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).
- Лікування підтвердженої ВТЕ повинно здійснюватись із застосуванням доз варфарину або НМГ згідно чинних настанов і відповідного контролю (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).

#### 4. Інфекція

Мієлома асоціюється із великою кількістю випадків раннього розвитку інфекції. Це пов'язано з дефіцитом гуморального та клітинного імунітету, зниженням рухливості та загальним станом, що асоціюються як з хворобою, так і з лікуванням. Повідомлялося, що до 10 % пацієнтів помирають від інфекцій, що виникають впродовж 60 днів з моменту встановлення діагнозу (Augustson et al, 2005). Нейтропенія звичайно не є фактором ризику на початку інфекції (Augustson et al, 2005).

Існує все більше доказів того, що високі дози кортикостероїдів у літніх людей або у пацієнтів з важким загальним станом можуть бути шкідливими через підвищену токсичність та високу смертність в короткому терміні. Тому увага повинна приділятися застосуванню більш низьких доз у цій групі (Ludwig et al, 2009; Morgan et al, 2009; Rajkumar et al, 2009). Вирішальне значення має навчання пацієнтів, а також цілодобовий доступ до консультацій спеціалістів та лікування для попередження і лікування інфекції при мієломі.

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* і грам-негативні бацили є найбільш частими причинами інфекції у пацієнтів з мієломою (Savage et al, 1982). Профілактичне застосування антибіотиків може відігравати певну роль у зниженні інфікування, але може мати протилежну дію.

*Clostridium difficile* та виникнення резистентності до антибіотиків. Роль профілактичної антибіотикотерапії при мієломі необхідно досліджувати у великій кількості пацієнтів з множинною мієломою, а її регулярне застосування не рекомендується. Було показано, що профілактичне використання імуноглобуліну має деяку користь у зниженні інфекції у хворих у фазі плато (Chapel et al, 1994), але ефект не був продемонстрований у пацієнтів з вперше встановленим діагнозом (Salmon et al, 1967). Доцільним є призначення імуноглобуліну в дозі 500 мг/кг внутрішньовенно, щомісяця, впродовж 6 місяців.

Дослідження, проведені при мієломі, вказують на субоптимальні відповіді антитіл на різні вакцини, які найгірші для полісахаридних, а не білкових антигенів (Robertson et al, 2000). Значення вакцинації проти грипу залишається неясним при мієломі, хоча є деякі свідчення ефективності у пацієнтів з солідними пухлинами, які



піддаються хіміотерапії (Melche, 2005). Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) може відігравати свою роль у зниженні нейтропенії, пов'язаної з лікуванням (Mateos et al, 2008a) та наступній трансплантації аутологічних стовбурових клітин периферичної крові (Sung et al, 2007).

### Рекомендації

- **Вакцинація проти грипу, *Streptococcus pneumonia* and *Haemophilus influenzae* рекомендується, але її ефективність не гарантована (рекомендація класу С; рівень доказовості IV).**
- **Профілактичний імуноглобулін не рекомендується рутинно, але може бути корисним у небагатьох пацієнтів з тяжкими, рецидивуючими бактеріальними інфекціями та гіпогамаглобулінемією (рекомендація класу С; рівень доказовості IV).**
- **Профілактично ацикловір рекомендується пацієнтам, які отримують терапію бортезомібом після трансплантації аутологічних стовбурових клітин, або пацієнтам з рецидивуючою інфекцією герпесу (рекомендація класу С; рівень доказовості IV).**

## 5. Ведення болю

### 5.1. Поширеність та вплив болю при мієломі

Біль є одним з найпоширеніших симптомів з якими стикаються хворі на мієлому, і біль, можливо, був початковою причиною звернення до лікаря або подальшого рецидиву. До 67% пацієнтів повідомляють про біль на момент постановки діагнозу, хоча він, можливо, мав місце впродовж декількох місяців (Kariyawasan et al, 2007). На момент встановлення діагнозу біль може бути наслідком самого захворювання (переважно через руйнівний вплив на кістки, але іноді через плазмоцитому, які безпосередньо зачіпають нервові закінчення), або він може свідчити про супутні захворювання (наприклад, дегенеративний артрит або остеопороз). Пізніше в ході хвороби, біль часто виникає як побічний ефект терапії, наприклад, невропатії, викликаной талідомідом або бортезомібом.

Болі в кістках пов'язані зі значним розвитком хвороби та впливом на повсякденну діяльність, особливо, якщо уражені хребет або нижні кінцівки, впливаючи на мобільність. Важливо запитати про це, оскільки направлення на трудотерапію або фізіотерапію може бути корисним поряд з лікуванням захворювання. Обстеження кісткового мозку, як правило, асоціюється з нетривалим болем, але у деяких людей він стійкий, можливо, через формування невроми в місці біопсії.

Під час інтенсивного лікування були визначені кілька больових синдромів (Niscola et al, 2006): до них відносяться глибокий соматичний біль, викликаний факторами росту, запалення слизової оболонки ротоглотки, викликані хіміотерапією. Зокрема, у літніх пацієнтів важливо завжди розглядати супутні захворювання, такі як артрит або остеопороз, що імітують біль при злоякісних захворюваннях кісток; діабет або кистьовий тунельний синдром, імітуючий периферичну невропатію, та постгерпетична невралгія, як основна причина стійкого болю.

### Коментар робочої групи

*Лікування больового синдрому в Україні здійснюється відповідно до медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, затверджених Міністерством охорони здоров'я України.*

#### **Рекомендація**

- **Усі співробітники, які працюють з хворими на мієлому, повинні володіти інформацією щодо білю та інших симптомів та бути здатними діагностувати їх причину (клас рекомендації С, рівень доказовості IV).**

#### **5.2. Оцінка болю**

Важливо провести точну клінічну оцінку болю, яка починається зі збору анамнезу, але може включати рентген, сканування кісток, комп'ютерну томографію (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ). Пацієнтів можуть регулярно просити оцінити їх біль за числовою шкалою 0-10 (де 10 є болем максимальної інтенсивності у їх уяві) при початковому діагностуванні та наступних візитах спостереження (Shi et al, 2009a). Пацієнтам, які не можуть дати оцінку больовим відчуттям від 0 до 10 балів, можливо, буде легше оцінити біль усно за шкалою 0-4 від «ніякого» до «важкого», оцінка болю 5 балів або вище еквівалентна від «середнього» до «сильного». Пацієнти, які неодноразово давали таку оцінку, повинні бути направлені до команди з паліативного лікування або до команди з ведення болю (Serlin et al, 1995). Аналогічно, пацієнти, які не досягають зменшення болю на два або більше пунктів «за шкалою 0-10», можуть отримати користь від направлення до спеціаліста. Якщо у пацієнта є більш, ніж одна локалізація болю, необхідно оцінювати та реєструвати кожну з них окремо, оскільки вони можуть мати різну етіологію та потребувати різних втручань. Схема тіла може бути дуже корисною для запису усіх локалізацій болю, у тому числі радіюючого та дерматомного розподілу болю нервових корінців або розподілу рівня периферичної невропатії на кінцівках. Як схема тіла, так і шкала болю «0-10», записана пацієнтом в стані спокою, руху та впливу болю на інші види діяльності та сон – все це збирається у реєстр – його коротку форму (Shi et al, 2009a).

Щоб діагностувати наявність невропатичного болю, можна використовувати оцінку невропатичних симптомів і ознак Leeds (LANSS) (Bennett et al, 2007). Консультації спеціалістів з неврології та інструментальна діагностика, зазвичай, не потрібні, якщо нема незрозумілого дерматомного розподілу.

#### **Рекомендації**

- **Біль повинен регулярно оцінюватися у хворих на мієлому на усіх стадіях захворювання (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).**
- **Біль слід вимірювати за шкалою «0-10»; альтернативно його можна вимірювати за усною оцінкою «ніякого, легкий, помірний - до сильного» (клас рекомендації В, рівень доказовості III).**
- **Пацієнти, які неодноразово скаржаться на біль, яка  $\geq 5/10$  повинні направлятися до команди з паліативної допомоги або команди з ведення болю (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).**
- **Зменшення болю на два або більше пункти за шкалою 0-10 є клінічно значущим, а якщо це не досягається, то пацієнта необхідно направити до спеціаліста (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).**
- **Для запису болю різної локалізації повинна використовуватися схема тіла (клас рекомендації В; рівень доказовості III).**

- **Коротка форма – Короткий реєстр болю має бути стандартом для повної оцінки болю (клас рекомендації С; рівень доказовості Ib).**
- **Наявність невропатичного болю слід оцінювати за допомогою шкали LANSS (клас рекомендації А; рівень доказовості Ib).**

### 5.3. Втручання

#### 5.3.1. Введення.

У 1986 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала свою програму з болю при раку, яка визначила три сходинки знеболення, що широко використовуються (Ventafridda et al, 1985). В останні роки обмеження спрощеного підходу ВООЗ, на відміну від досягнень науки в області болю, було поставлено під сумнів (Ahmedzai & Boland, 2007). Наше розуміння механізмів болю при раку та способи дії анальгетиків значно розширилися в останні роки, тому сучасний підхід на засадах доказової медицини, заснований на патофізіологічних причинах певних типів болю є бажаним (Raphael et al, 2010 a,b).

([http://www.britishpainsociety.org/book\\_cancer\\_pain.pdf](http://www.britishpainsociety.org/book_cancer_pain.pdf))

Такий підхід повинен включати, наприклад, молекулярний механізм дії препаратів, що націлюють нейронну або синаптичну передачу та обізнаність про токсичність препаратів (Mantyh et al, 2002; Ballantyne & Mao, 2003; Holdcroft & Power, 2003). Біль при раку, зазвичай, вимагає комбінованого терапевтичного підходу, який може включати: опіоїди, блокатори кальцієвих каналів, натрієвих каналів та інгібітори зворотного захоплення норадреналіну [інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (SNRIs) або трициклічні антидепресанти] (Ossipov & Porreca, 2005). Залежно від досвіду гематолога та/або лікаря загальної практики, оптимальне лікування системними блокаторами кальцієвих та натрієвих каналів може потребувати консультації спеціаліста з лікування болю або паліативної медицини. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) мають обмежене застосування при мієломі через потенційно тяжку ниркову токсичність.

Крім того, сучасне ведення болю при мієломі повинно пропонувати низку нефармакологічних втручань: у тому числі призначення бісфосфонатів, променевої терапії, черезшкірну вертебропластику, балонну кіфопластику, ортопедичну фіксацію хребта та довгих трубчастих кісток (Siemionow & Lieberman, 2008).

Вищезазначені хірургічні втручання повинні враховуватися та пропонуватися на ранніх етапах перебігу хвороби з метою стабілізації стану довгих трубчатих кісток та хребта для запобігання їх руйнування, що має несприятливий вплив на мобільність та якість життя. Для деяких пацієнтів, у яких відсутня відповідь або є непереносима токсичність від системних опіоїдів, слід розглядати інтратекальне введення препаратів через імплантований катетер (Smith et al, 2005). Для деяких пацієнтів, особливо з високим рівнем тривоги, корисні психологічні методи, такі як релаксаційна терапія.

#### Рекомендація

- **Біль, що виникає у хворих на мієлому, необхідно лікувати за допомогою комплексного підходу, заснованого на методах з доведеною ефективністю, в тому числі фармакологічного лікування разом з немедикаментозними методами, такими як променева терапія, застосування бісфосфонатів та, за необхідності, інтервенційні і психологічні методи (клас рекомендації В, рівень доказів III).**

Таблиця II Порівняння опіоїдів, що застосовуються для знеболення у Великобританії

Опіоїд	Рецептори	Шляхи введення	Еквівалент добової дози*	Переваги застосування	Недоліки застосування	Ниркова недостатність	Печінкова недостатність	Інша інформація
Морфін	Агоніст MOR	п/о., в/в, п/ш, Sp	30 мг п/о = 15 мг	Обізнаність; дешево; доступні у вигляді таблеток звичайного і модифікованого вивільнення	Седація; галюцинації; тошнота, закріп імуносупресія	Не застосовувати – високий ризик токсичних метаболітів при нирковій недостатності	Обережно при пролонгованому протромбіновом у часі	Нудота минає; побічні ефекти ЦНС і закріп стійкі
Трамадол	Агоніст MOR SNRI	п/о, в/м	150 мг п/о (макс. рекомендована доза 400 мг на добу)	Менший закріп ніж з морфіном; дія SNRI може допомогти з невропатичним болем. Може посилювати імунітет	Ризик синдрому серотоніну з іншими SNRI	Обережно	Обережно	Ефективність залежить від фенотипу CYP2D6 активність SNRI блокується антагоністами 5HT3
Кодеїн	Агоніст MOR	п/о	300 мг п/о (NB – це вище макс. Добової дози 240 мг)	Обізнаність; доступний без рецепта	Закреп седація	Не застосовувати – як для морфіну	Обережно – як для морфіну	Проліки морфіну; Залежить від CYP2D6; Часто комбінується з парацетамолом
Оксикодон	Агоніст MOR KOR	п/о, в/в п/ш	15 мг п/о=7.5 мг п/ш, в/в	Знижена седація, Галюцинації морфіну	Ниприємний смак для перорального застосування - застосовувати капсули; Для парентерального застосування є концентрат (50 мг/л) для заміни діаморфіну; Можливо імуно-нейтральний	Обережно – може підвищитися концентрація в плазмі	Безпечно	Жінки мають кращу відповідь; Залежить від CYP3A4 CYP2D6
Фентаніл	Агоніст MOR	ТМ (защічний, сублингвальний, назальний)	12 мкг/год ТД пластир на 72 год	Знижена седація, блювота, запор CF як морфіну; Зручність 3 д пластир	ТМ застосування дуже короткої дії (1-2 год) – найкраще зарезервувати	Безпечний при нирковій недостатності	Безпечно	Використовуйте формули ТМ швидкої дії з обережністю у пацієнтів з тенденцією до

Опіоїд	Рецептори	Шляхи введення	Еквівалент добової дози*	Переваги застосування	Недоліки застосування	Ниркова недостатність	Печінкова недостатність	Інша інформація
					для випадкового болю (пов'язаного з рухом) і перев'язками, тощо. Можливо імуно-нейтральний			звикання; Вплив CYP3A4
Бупреорфін	Частковий агоніст MOR, ORL1, KOR, DOR агоніст	ТМ (сублінг вальний) TD в/в	20 мкг/год TD пластир на 7 днів	Знижена дихальна депресія Зручність (5-20 мкг/д TD Пластир 7 днів	Нудота при застосуванні більш високої дози TD пластирів; ТМ таблетки викликають нудоту	Безпечний	Безпечно	Максимальна доза для пригнічення дихання робить його більш безпечним для пацієнтів з ХОЛС; не змінює інші MOR опіоїди в терапевтичних дозах
Діаморфін	Агоніст MOR	в/в п/ш	10 мг п/ш, в/в	Обізнанність; висока розчинність у воді	Як і для морфіну	Де застосовувати – як для морфіну	Обережність – як для морфіну	Проліки морфіну; Не має переваг, крім високої розчинності у воді (але зазначте, що в даний час у Великобританії наявний концентрат оксикодону)

\*- 30 мг перорального морфіну/день як референтна точка

MOR – міу - опіоїдні рецептори;

KOR – каппа - опіоїдні рецептори;

DOR – дельта- опіоїдні рецептори;

ORL1 – рецептор подібний до опіоїд-рецептора;

SSRI – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну;

SNRI – інгібітор зворотного захоплення серотоніну – норадреналіну;

ХОЛС – хронічний обструктивний легеневий синдром;

ЦНС – центральна нервова система;

п/о – пероральний;

в/в – внутрішньовенний;

п/ш – підшкірний;

Sp – спинний (епідуральний або інтратекальний);

TD – трансдермальний ;

TM - трансмукозальний ( під'язиковий , щічнийї або носовий) ;

в/м – внутрішньом'язовий.

Будь ласка, зверніть увагу, що ця таблиця була складена одним з авторів (SHA) в якості керівництва для гематологів щодо практичного застосування опіоїдів, доступних у Великобританії. Інші опіоїди, наприклад, метадон і гідроморфон, використовуються спеціалістами паліативної медицини та послуг з ведення болю. Нові швидкодіючі трансмукозальні лікарські форми фентанілу також, як правило, обмежуються тільки для застосування спеціалістами. Якщо виникають сумніви, наприклад, можлива взаємодія, ниркова недостатність, використання інфузоматів тощо, а також для отримання додаткової допомоги у використанні опіоїдів у хворих на мієлому, гематолог повинен зв'язатися з місцевими спеціалізованими службами або аптеками.

Зверніть увагу, що , хоча існує думка, що немає ефективної максимальної дози для морфіну або інших сильних опіоїдів, рекомендується звернутися до фахівця за порадою, якщо *загальні добові дози* досягають цих рівнів – морфін 120 мг перорально, 60 мг парентерально; оксикодон 60 мг п/о, 30 мг парентерально; бупренорфінові пластирі 50 мкг/год; фентанілові пластирі 25 мкг/год; діаморфін 40 мг парентерально. Зверніть особливу увагу, що деякі з доз і способів введення зазначені поза інструкцією на продукт.

Основні джерела: Twycross and Wilcock (2008); Raphael et al ( 2010a ); Британський національний формуляр <http://bnf.org/bnf/index.htm> (останнє відвідування 17 вересня 2010 ) .

### 5.3.2. Неопіодні анальгетики.

Парацетамол є корисним анальгетиком при онкологічному та інших видах хронічного болю і має призначатися у дозі до 1 г 4 рази на день (п/о або в/в у пацієнтів, які не можуть приймати пероральні ліки, наприклад, через блювання або запалення слизової оболонки).

НПЗЗ слід уникати, крім дуже короткотривалого застосування (наприклад 3-5 днів) при гострому сильному болю, наприклад, перелом кістки. Їх не слід застосовувати при нирковій недостатності та застосовувати з особливою обережністю у хворих з мієломою, зважаючи на ризик ураження (компрометації) нирок.

### Рекомендації

- **Парацетамол може бути призначений до 1 г 4 рази на день (клас рекомендації А; рівень доказовості III)**
- **НПЗЗ слід уникати при мієломі (клас рекомендації С; рівень доказовості IV)**

### 5.3.3. Опіодні анальгетики.

У таблиці II наведені ключові моменти, пов'язані з опіодними анальгетиками, що застосовуються у Великобританії

#### 5.3.3.1. Легкий біль (1-4 за шкалою «0-10»).

У пацієнтів з легким болем (< 5/10) і тих, хто не застосовував опіоїди, трамадол зі звичайним вивільненням є доцільним анальгетиком. Трамадол має 1/5 потенціалу перорального морфіну та його початкова доза становить 50 мг кожні 6 годин, тобто 4 рази на день. Пацієнтам, які потребують дозування 4 рази на день, краще призначити препарат з уповільненим вивільненням – 2-чі на день). Кодеїн також може бути призначений, але він є проліками морфіну, і у 10-15 % популяції відсутня здатність перетворити його в активний морфін, що веде до невиправданої токсичності лікування (Lötsch & Geisslinger, 2006).

#### 5.3.4. Від помірного до сильного хронічного болю (> 4/10).

Пацієнти з хронічним помірним (5-6/10) або сильним болем (> 6/10) можуть починати з трамадолу, як зазначено вище, але зазвичай, потрібно швидко переходити на більш сильні опіоїди, якщо немає результату. Оксикодон має вдвічі сильніший знеболюючий ефект, ніж морфін, та викликає меншу сонливість та галюцинації. Для швидкого початку знеболення можна застосовувати препарат кожні 4-6 годин або 4 рази на день, але більшість пацієнтів зрештою віддають перевагу формам з пролонгованим вивільненням, що приймаються двічі на день (Mucci-Lorusso et al, 1998).

Фентаніл або бупренорфін є сильнодіючими опіоїдами і можуть бути використані у формі пластирів. Фентаніл спричиняє меншу нудоту, пригнічення свідомості і запор, у порівнянні з морфіном (Clark et al, 2004 ). Коли є вибір між пластирем фентанілу і пероральним морфіном при хронічному болю, пацієнти віддають перевагу пластиру (Ahmedzai & Brooks, 1997). Бупренорфін часто спочатку викликає нудоту, що легко усувається застосуванням протиблювотних засобів, таких як метоклопрамід, який добре переноситься. Слід зазначити, що існує дві формули пластирів з бупренорфіном – низькі дози (5-10 мкг/год), який у першу чергу застосовують пацієнти з артритом або іншими неонкологічними хворобами, тоді як пластирі з більш високими дозами (35 мкг/год і більше) більш корисні при больовому синдромі в онкології..

При застосуванні пероральних лікарських форм із звичайним вивільненням, дозу можна титрувати щодня на 30-50 %, доки не буде досягнуто контролю болю або не виникнуть неприйнятні побічні ефекти. При застосуванні пероральних лікарських форм пролонгованої дії бажано зачекати 2-3 дні між збільшенням дози. Для пластирів, дози зазвичай, не повинні збільшуватися з інтервалами менше трьох днів.

При застосуванні анальгетиків пролонгованої дії при прориві болю важливо запропонувати пацієнту "ліки порятунку" – лікарську форму із звичайним вивільненням. Це особливо важливо, коли прорив болю виникає швидко і передбачувано, наприклад при перенесенні ваги при захворюванні хребта або ніг. Важливо відрізнити цей тип "випадкового болю" від болю, що виникає при закінченні дії засобу уповільненого вивільнення, або спонтанного болю, пов'язаного з невропатією або опіоїд-індукованою гіпералгезією (Davies et al, 2009). Може бути використаний оксикодон або морфін звичайного вивільнення, принаймні, 1/6 загальної добової дози опіоїдів. Проте, часто абсорбція цих пероральних препаратів може бути занадто повільною в деяких епізодах прориву болю. Фентаніл має високу біодоступність через слизові оболонки, що призвело до розробки швидкодіючої (але короткотривалої) лікарської форми фентанілу. До них відносяться фентанілові пастилки, защічні таблетки, під'язичні таблетки (Weinstein et al, 2009; Lennernäs et al, 2010). Тепер також доступні назальні спреї. Як правило, пацієнт не повинен використовувати більше 2-3 з цих відносно дорогих фентанілових засобів на день з приводу прориву болю, але якщо біль продовжує турбувати необхідно збільшити фонові ліки або пацієнта слід направити до спеціаліста. Для лікування болю при мієломі немає місця для петідину.

#### ***Коментар робочої групи***

*Станом на 01.05.2015 р. лікарські засоби: оксикодон та петідин в Україні не зареєстровані.*

##### ***5.3.4.1. Гострий початок помірно-сильного болю (> 4/10).***

Для пацієнтів з раптовим початком помірного або сильного болю (перелом довгих трубчатих кісток або хребта), рекомендується підшкірне введення, наприклад, оксикодону або морфіну до досягнення контролю болю, а надалі пероральний прийом препарату пролонгованої дії. Опіоїди можуть бути поєднані з іншими препаратами, наприклад, антиеметики у шприцевій помпі. Немає особливих переваг внутрішньовенного введення лікарського засобу, за винятком гострого сильного болю і процедура має виконуватися спеціалістом з паліативної медицини або контролю болю. Помпи знеболювання, контрольовані пацієнтом (ПКПЗ) також мають невелике значення у пацієнтів з мієломою, за винятком деяких дуже важких випадків мукозиту ротоглотки.

У ситуаціях, що не потребують невідкладної допомоги, немає необхідності використання ін'єкцій або підшкірних шприцевих помп, за винятком, коли у пацієнта блювання або інші причини, через які він не може приймати пероральні ліки.

Діаморфін є про-ліками морфіну і окрім його кращої розчинності у воді, він не має переваг порівняно з морфіном або оксикодоном для ін'єкцій.

#### ***Коментар робочої групи***

*Станом на 01.05.2015 р. лікарський засіб діаморфін в Україні не зареєстровано.*



#### 5.3.4.2. Побічні ефекти опіоїдів.

У випадку призначення опіоїдів важливо запропонувати пацієнтові проносне та тримати під контролем розвиток запору. Трансдермальні форми фентанілу та бупренорфіну асоціюються зі зниженням запорів (Clark et al, 2004; Tassinari et al, 2009). Не потрібно, зазвичай, призначати протиблювотні засоби паралельно з опіоїдами за винятком бупренорфіну, коли протиблювотні засоби призначаються протягом першого тижня застосування.

Більшість опіоїдів викликають дозозалежний седативний ефект, проте, фентаніл і оксикодон асоціюються зі зниженою седативною дією, порівняно з морфіном (Ahmedzai & Brooks, 1997; Clark et al, 2004; Reid et al, 2006). Пацієнтам, які відчувають сильну седативну дію опіоїдів (або інші препарати, наприклад, талідомід), можна пробно призначити психостимулятор, наприклад, метилфенідат або модафаніл. Їх повинен призначати лише спеціаліст в області паліативної медицини. (Див. розділи 7.5 і 7.6).

#### **Коментар робочої групи**

*Станом на 01.05.2015р. лікарські засоби: метилфенідат та модафаніл в Україні не зареєстровані.*

Пригнічення дихання не є звичним явищем у пацієнтів, які отримували опіоїди тривалий час, з обережним збільшенням дози, як зазначено вище. З початком застосування опіоїдів часто можна спостерігати зниження частоти дихання, проте воно зазвичай компенсується зміною дихального об'єму так, що хвилинний об'єм вентиляції спочатку залишається стійким. Увага повинна бути приділена пацієнтам з хронічними обструктивними захворюваннями легенів чи обструктивним апное сну, коли пригнічення дихання може статися навіть з низькими дозами опіоїдів. Справжнє пригнічення дихання через опіоїди діагностується за зниженням насичення киснем ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ) або іншими газами артеріальної крові. Якщо це виникає, можна призначити налоксон, але необхідно стежити щоб не спровокувати серйозне посилення болю. Консультації щодо доз опіоїдів у майбутньому слід отримувати у спеціалістів в області контролю болю або паліативної медицини.

Останнім часом стан, відомий як опіоїд-індукована гіпералгезія, послідовно вивчався в дослідженнях на тваринах, а також з досвіду призначення опіоїдів пацієнтам з онкологією (Ballantyne & Mao, 2003). Цей стан характеризується підвищеним рівнем болю при збільшенні дози опіоїдів. Біль може локалізуватися у місці початкового ураження, але часто генералізується на сусідніх дерматомах. На шкірі ураженої ділянки може спостерігатися гіпералгезія (посилення болю у відповідь на нормальний больовий подразник) або аллодинію (біль відчувається навіть при легкому дотику). Вважається, що це може викликатися внутрішньоклітинними сигнальними механізмами з активованими опіоїдами рецептора та включає індукцію окису азоту і відкриття каналів N-метил-D-аспартату (NMDA), що відповідають за підтримання хронічного і невропатичного болю (Mao et al, 2002 ; Mao, 2008). Ведення цього стану здійснюється спеціалістами з контролю болю або паліативної медицини та передбачає зниження доз опіоїдів поряд з введенням блокаторів каналів NMDA, наприклад, кетаміну або метадоноу.

Детальніше про доступні в даний час опіоїди, їх звичайні початкові дози; еквівалентні дози для конверсії; розрахунок доз за необхідності, див. (Twycross & Wilcock, 2008).

### Рекомендації

- При легкому та помірному болю (< 5/10) рекомендується пероральний трамадол (альтернативою є кодеїн) (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).
- При хронічному болю «від помірного до сильного (>4/10)», рекомендується оксикодон звичайного або уповільненого вивільнення (альтернативою є морфін) (клас рекомендації В; рівень доказовості III).
- У пацієнтів з хронічним болем «від помірного до сильного» фентанілові або бупренорфінові пластирі є більш зручними, оскільки спричиняють менше побічних ефектів, і пацієнти віддають перевагу їм (клас рекомендації А; рівень доказовості Ib).
- При гострому сильному болю (> 6/10) доцільно ініціювати підшкірну опіоїдну терапію. Для досягнення більш швидкого контролю над болем, використовують ін'єкції оксикодону (морфін є альтернативою) (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).
- У пацієнтів з блюванням, пригніченням свідомості або вмираючих, рекомендується підшкірне введення препаратів (клас рекомендації С; рівень доказовості IV доказів).
- Пацієнти, які приймають опіоїди повинні регулярно обстежуватися щодо токсичності: основні побічні ефекти лікування — запори, блювання та седативна дія (рекомендація класу С; рівень доказовості IV).
- Усім пацієнтам, які застосовують опіоїди, слід призначати проносні засоби (рекомендація класу А, рівень доказів Ib).
- Пацієнти, у яких розвивається седація пов'язана з ліками, повинні бути направлені до фахівців з метою визначення доцільності призначення психостимулятора (клас рекомендації В; рівень доказовості III).
- Пацієнтів, які застосовують опіоїди але відчувають все більший біль, незважаючи на збільшення дози та відсутність симптомів погіршення хвороби, слід розглядати як таких, у кого розвинулася опіоїдна толерантність або опіоїд-індукована гіпералгезія. Їх слід направити до спеціалістів з болю або з паліативної медицини (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).

#### 5.3.4.3. Особливі ситуації щодо болю (див. розділ 6 з невропатичного болю).

З усіма хронічними, пов'язаними з онкологією болями та ятрогенною невропатією, добре використовувати блокатори кальцієвих каналів, наприклад, габапентин або прегабалін. Проте, габапентин пов'язаний з ризиком супресії кісткового мозку і повинен використовуватися з обережністю під час процедури трансплантації стовбурових клітин (в даний час відсутні докази щодо прегабаліну). Як габапентин, так і прегабалін повинні використовуватися в нижчих дозах при нирковій недостатності.

Для полегшення болю під час процедур, наприклад, у пацієнтів з переломами кісток, які не в змозі лягти для сканування МРТ або променевої терапії, може бути

корисним звернутися до спеціаліста з паліативної медицини або контролю болю, які можуть застосувати такі засоби як кетамін або пропофол.

Пацієнтам з триваючим сильним (>6/10) болем або тим, кому протипоказані анальгетики через побічні ефекти, за допомогою слід звернутись до спеціалістів з паліативної медицини або контролю болю. Вони повинні консультиувати і спостерігати за використанням таких методів, як введення кетаміну, метадону або інтратекального знеболення.

### Рекомендація

- Для усіх пацієнтів з хронічним болем має бути визначена необхідність застосування блокаторів кальцієвих каналів (габапентин або прегабалін), блокаторів натрієвих каналів (лідокаїн, окскарбазепін) та інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну (дулоксетин або амітриптилін) (клас рекомендації В; рівень доказовості III доказів).

### 5.4. Співпраця зі спеціалістами.

#### 5.4.1. Послуги з паліативної медицини і контролю болю.

Гематологи повинні прагнути спільно з місцевими командами з паліативної допомоги та терапії супроводу, променевої терапії допомагати пацієнтам з болем та іншими симптомами. Пацієнти вдома можуть спостерігатися командами лікарень громади або паліативної допомоги. Лікарняні команди з хронічного болю повинні проводити консультації щодо сильного болю, якщо недоступні команди з паліативної допомоги та підтримуючої терапії. Команди з хронічного болю можуть бути корисними, якщо у пацієнта сильний гострий біль, викликаний переломом кістки. Вони можуть проводити інтервенційні процедури, наприклад: місцеву блокаду нерва або інтратекальне застосування опіоїдів та місцевих анестетиків. Хірурги-ортопеди або інтервенційні радіологи повинні вміти виконувати цемента - вертебропластику або кіфопластику для неконтрольованого болю, що виникає при ураженнях хребта (див. Розділ 5.4.3). Психологи можуть допомогти пацієнтам, які мають виражений тривожний стан стосовно болю та інших питань, наприклад, фобій. Медсестри-спеціалісти з гематологічних команд можуть мати певну підготовку з полегшення симптомів, але вони повинні працювати та консультиуватися з медсестрами-спеціалістами з команд паліативної медицини.

Попереджувальними ознаками, які вказують на потребу у зверненні до спеціалістів, є:

1. Посилення болю, незважаючи на дотримання настанови (особливо, якщо є підозра на гіпералгезію, індуковану опіоїдами чи толерантність до опіоїдів).
2. Нестерпні побічні ефекти стандартного лікування.
3. Додаткові психологічні стреси або екзистенційні проблеми (наприклад, як впоратися з новиною про рецидив або перед обличчям смерті), що заважають пацієнтам адаптуватися або впоратися з симптомами.
4. Соціальні або сімейні обставини, що не дозволяють пацієнтам дотримуватися схем лікування або змушують їх залишити відділення невідкладної медичної допомоги.

Середня доза морфіну (або еквівалент середньої дози інших опіоїдів) у хворих з поширеним раком, яких лікують спеціалісти з паліативної медицини, становить близько 120 мг/добу. Тому рекомендується, що якщо загальна добова доза опіоїду у пацієнта з мієломою перевищує цю середню дозу, то це має бути причиною для обговорення з пацієнтом або направлення його до місцевої команди з паліативної

допомоги (ця гранична доза еквівалентна приблизно 60 мг 2 рази на день морфіну перорально; 30 мг 2 рази на день оксикодону перорально; 25 мкг/год пластир фентанілу). Проте, слід зазначити, що в багатьох центрах команда паліативної допомоги може бути зовсім невеликою, щоб впоратися з багатьма такими зверненнями, або пацієнти, які отримують лікування з потенційною «виліковністю» або «продовженням життя» можуть бути за межами їх компетенції.

При зверненні до послуг спеціалістів з паліативного догляду з приводу контролю симптомів важливо заспокоїти пацієнта, що це не означає, що він знаходиться в термінальній стадії, як це часто вважається в суспільстві. Кращий спосіб підтримувати пацієнта полягає у спільній допомозі відділення гематології та команди підтримки з паліативної допомоги та послуг команди з ведення болю.

#### *5.4.2. Променева терапія для полегшення болю.*

Локальна радіотерапія ефективна для полегшення болю внаслідок хвороби скелету, а також може полегшити захворювання м'яких тканин. Потрібні відносно низькі дози опромінення з відповідно низькою частотою побічних ефектів і з можливістю повторного опромінення рецидивів локальних симптомів, якщо буде потрібно. Є дуже обмежені опубліковані дані доза-відповідь, специфічні для мієломи. Mill and Griffith (1980) повідомили про 278 радіаційних полів у 128 пацієнтів, у яких застосовували широкий діапазон доз. Знеболення відбулося у 91 % (повне у 21 %) з медіаною доз 10-15 Гр та фракціями 2-3 Гр. Лише 6 % локалізацій потребували повторного лікування, і це не було пов'язано з початковою дозою. Leigh et al. (1993) проаналізували 316 локалізацій у 101 пацієнта; 97% отримали полегшення болю (повне у 26 % ) з середньою дозою 25 Гр (діапазон 3-60 Гр); у 6 % виник рецидив у середньому через 16 місяців, і вони отримали повторне лікування. Між дозою і відповіддю або рецидивом не було ніякої кореляції.

Мієлома така ж чутлива до опромінення, як і інші види кісткових метастазів, тому доцільно екстраполювати настанови з дозування променевої терапії та фракціонування для полегшення болю при мієломі з рандомізованих досліджень локалізованої променевої терапії для лікування кісткових метастазів з різних первинних пухлин. Мета-аналіз 16 таких досліджень дійшов висновку, що не було ніякої суттєвої різниці у повному або загальному знеболенні між одно- та мультифракційними схемами і немає доказів взаємозв'язку доза-відповідь між однократним опроміненням 8 Гр і фракціями до 40 Гр, хоча частіше повторне опромінення було в групах з нижчими дозами (Wu et al., 1993).

Пацієнти повинні мати достатню анальгезію для отримання променевої терапії, в тому числі положення, необхідного для її проведення та на період після лікування до досягнення максимальної користі. У деяких випадках може бути необхідно зателефонувати до місцевих служб з контролю болю або паліативної медицини, щоб отримати знеболення в гострому стані, наприклад, кетаміном, що дозволило б пацієнту лежати на столі для лікування. Враховуючи, що деякі, але не усі елементи болю при мієломі є чутливими до опромінення, важливо на ранніх етапах проводити повторну оцінку заходів симптоматичного контролю.

#### **Рекомендації**

- **Локальна променева терапія корисна для контролю болю; рекомендується доза 8 Гр однією фракцією (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).**

### 5.4.3. Спеціальні методи, що застосовуються при ураженнях хребта.

#### 5.4.3.1. Введення.

Хоча лікування болю у хребті часто консервативне, але за нестабільному стані/неврологічних ушкодженнях та стійких/рефрактерних болях необхідні консультації ортопедів, нейрохірургів або спеціалістів з інтервенційної радіології. Вертебропластика та кіфопластика є альтернативними методами лікування болю при руйнуванні хребта. Вертебропластика та кіфопластика є методами збільшення тіла хребця черезшкірним введенням кісткового цементу в тіло хребця. Їх найкраще проводити на ранніх етапах руйнації хребця, але з часом ці методи можуть втрачати ефективність. Обидва методи несуть незначний ризик витоку цементу, що може призвести до емболії легені та ураження нервів. Тому дуже важливо, щоб був доступ до послуг хірургії хребта, для виконання цих процедур.

#### 5.4.3.2. Вертебропластика.

Вертебропластика включає черезшкірну ін'єкцію (під загальним наркозом, внутрішньовенною седацією, з радіологічною візуалізацією) та введення поліметакрилатного кісткового цементу або еквівалентного біоматеріалу у тіло хребця (Jensen&Kallmes, 2002). Кілька хребців можуть лікуватися одночасно. Ін'єкція сприяє полегшенню місцевого болю і зміцненню кістки, але не відновлює висоту хребця. Жодних рандомізованих досліджень з використання вертебропластики при мієломі не було опубліковано. Проте, недавній огляд 67 випадків продемонстрував полегшення болю (89 %), рухливості (70 %) та зменшення застосування опіоїдних анальгетиків (65 %) (McDonald et al. 2008).

#### 5.4.3.3. Кіфопластика:

Вона включає черезшкірну вставку невеликого надувного балона в тіло хребця. При його надуванні створюється потенційний простір, після чого баллон видаляється та вводиться кістковий цемент для заповнення порожнини. Хоча метод потребує більше часу, ніж вертебропластика, частота ускладнень виявляється нижчою, порівняно з аналогічним потенціалом полегшення болю та поліпшення функції порівняно з вертебропластикою, та зі зменшеним ризиком витоку цементу. Існує також потенціал відновлення висоти хребця, але це відбувається лише у небагатьох пацієнтів. У даний час використання кіфопластики при мієломі обмежується повідомленнями про випадки та невеликі серії випадків (Fourney et al., 2003; Masala et al., 2004), хоча результати при мієломі порівнювані з результатами при остеопорозі (Lane et al., 2004). NICE Великобританії (NICE, 2003b) розглянув докази щодо кіфопластики з приводу переломів хребта з компресією та надає наступні рекомендації:

- Процедура повинна проводитися лише там, де є належні механізми доступу до послуг спінальної хірургії у випадку ускладнень.
- Виявлення та можливість проведення процедури повинні узгоджуватися мультидисциплінарною командою.
- Лікарі, які проводять процедуру, повинні мати відповідну підготовку.
- Процедура повинна бути обмежена пацієнтами, у яких біль є стійким до консервативного лікування.

#### Рекомендації

- Проведення вертебропластики або кіфопластики можна розглядати для пацієнтів з постійним болем (клас рекомендації **B**; рівень доказовості **III**).
- Кіфопластика має проводитись згідно рекомендацій NICE, узагальнених вище (клас рекомендації **C**; рівень доказовості **IV**).

## 6. Лікування периферичної невропатії (ПН)

### 6.1. Визначення

Багато пацієнтів з мієломою мають безсимптомний перебіг, навіть клінічна ПН на момент постановки діагнозу часто буває через супутні захворювання (див. пункт 6.2.2). У цих пацієнтів є ризик прогресування ПН при використанні потенційно невротоксичного медикаментозного лікування, такого як талідомід та бортезоміб. Причини ПН у пацієнтів з мієломою багатофакторні і при оцінці пацієнтів важливо оцінювати ступінь невропатії з використанням визнаної шкали, наприклад, шкали Національного інституту раку (NCI) «Критерії загальної токсичності» (Trotti et al., 2003), LANSS (Bennett, 2001); «Загальні бали невропатії» (Cavaletti et al., 2007). Крім того, може бути корисним оцінювати інтенсивність болю та його вплив на функціонування організму, використовуючи «Найгірший біль за останній тиждень» (оцінка 0-10) Короткий опис болю (Shi et al., 2009b).

### 6.2. Причини

ПН у пацієнтів з мієломою можна підрозділити наступним чином:

#### 6.2.1. Периферична невропатія, пов'язана з хворобою або М-протеїном.

Компресія спинного мозку або нервових корінців є поширеним неврологічним ускладненням мієломи через стискання плазмцитомою, літичною або екстремедулярною хворобою (Silberman&Lonial, 2008) і вимагає відповідної візуалізації та певного лікування, включаючи думку експерта щодо необхідності хірургічного втручання або променевої терапії.

Добре відома асоціація між МГНЕ і ПН (Kelly et al., 1981; Nobile-Orazio et al., 1992) розглядається в настанові з ведення MGUS (Bird et al., 2009). Захворюваність на ПН при мієломи не дуже добре задокументована. Більш ранні дослідження демонструють, що симптоматична ПН наявна у 3-13 % випадків на момент постановки діагнозу (Silverstein & Doniger, 1963; Walsh, 1971) та субклінічна ПН у однієї третини пацієнтів, що проявляється порушенням провідності нервових імпульсів або гістопатологічними дослідженнями (Kelly et al., 1981). Поширеність сенсорної ПН може залежати від когортних досліджень, методів виявлення та критеріїв що використовуються - з повідомлення останнього дослідження попереднього лікування сенсорної ПН у 20 % пацієнтів та невропатичних порушень у 54 % (Richardson et al., 2009). Причина невропатії у багатьох випадках мієломи не ясна і може бути багатофакторною, і дослідження також варіювали щодо показників периферичної поліневропатії, або ураження нервових гілок, або змішаної ПН. У тих випадках, коли амілоїдоз і токсичність через хіміотерапію не є причиною, сам М-протеїн або інші наслідки основного захворювання можуть відігравати свою роль. Клінічно спостерігається симетрична, дистальна сенсорна/моторна невропатія, включаючи парестезії і оніміння в дистальних відділах рук та ніг. Лікування мієломи у тій чи іншій мірі призводить до зменшення ПН у цій ситуації, а у деяких випадках може поглибити її (Kyle, 1992). Враховуючи відмінності між дослідженнями, подальші дослідження зі стандартизованими критеріями будуть виправданими, щоб охарактеризувати базову ПН у пацієнтів з мієломою.

Синдром POEMS (поліневропатія, органомегалія, ендокринопатія, зміни М-протеїну і шкіри) та AL-амілоїдоз – це більш специфічні ситуації. ПН є значною клінічною ознакою у 85-100 % пацієнтів з синдромом POEMS (Dispenzieri & Gertz, 2004). Це є наслідком виродження аксонів та процесу демієлінізації нервового волокна, зазвичай, спочатку дистальних відділів чутливих волокон симетрично, але з

прогресуванням хвороби симетрично може розвиватися демієлінізація і рухових волокон (слабкість).

ПН уражає 17 % пацієнтів з AL-амілоїдозом на момент постановки діагнозу (Kyle і Gertz, 1995). ПН, зазвичай аксонна, характеризується болями в дистальних відділах рук та ніг симетрично і часто асоціюється з вегетативною невропатією. Варіанти лікування AL-амілоїдозу обговорюються в настанові BCSH (Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Haematology and British Society for Haematology, 2004). Кріоглобулінемія є ще одним визнаним джерелом ПН.

#### *6.2.2. Периферична невропатія, пов'язана з супутніми захворюваннями.*

Такі стани, як цукровий діабет, тунельний синдром (синдром зап'ястного каналу) та інші синдроми компресії нервів, у тому числі: хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулоневропатія, хронічна ниркова недостатність та дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> - слід активно виявляти та належним чином лікувати із залученням спеціалістів, за необхідності.

#### *6.2.3. Периферична невропатія, індукована хіміотерапією (ПНІХ).*

Периферична невропатія, індукована хіміотерапією (ПНІХ), також відома як периферична невропатія внаслідок лікування є важливим аспектом лікування мієломи. ПНІХ довгий час була відома, як ускладнення від лікування препаратами на основі алкалоїдів барвінку та платини (Wolf et al., 2008) і може значно обмежувати дозування, але ці препарати більше не застосовуються при мієломі. Існують нові докази щодо захворюваності та природи ПН через застосування нових методів лікування, у тому числі ПН викликаной талідомідом (ПНІТ) (Plumbo et al., 2008b) і бортезомібом (ПНІБ) (Argyriou et al., 2008), котрі можна розглядати як окремі нозологічні форми.

ПНІТ може виникати після тривалого прийому талідоміду (у 39-75 % пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 місяців), в основному легкого та середнього ступеня тяжкості (Mileshkin et al., 2006) і, здається, має кумулятивний ефект (Cavaletti et al., 2004). Початкові симптоми включають сенсорні зміни, такі як парестезію і гіперестезію, моторні симптоми і вегетативну дисфункцію. Пізніші порушення включають втрату відчуття вібрації та руху у суглобах, що може призвести до атаксії та прогресивного порушення ходи. Дослідження нервової провідності, не завжди передбачають початок вираженої ПНІТ і не обов'язково корелюють з клінічними результатами (Mileshkin et al., 2006). Зменшення або тимчасове припинення застосування препарату, зазвичай, призводить до клінічного поліпшення симптомів, тоді як подальше застосування дози інтенсивного лікування за невропатії може викликати хронічні або прогресуючі неврологічні ураження. Mileshkin et al., (2006) і інші дослідники рекомендували, щоб тривалість терапії талідомідом не перевищувала 6 місяців через те, що ризик ПНІТ є неприйнятно високим.

ПНІБ характеризується невропатичним болем та залежить від розміру дистальної сенсорної невропатії з супресією рефлексів (Cavaletti & Nobile-Orazio, 2007). Невропатія рухових гілок нервів може тривати і нерідко призводить до легкої або важкої дистальної слабкості в нижніх кінцівках (El-Cheikh et al., 2008). Також можуть бути значні вегетативні розлади, які проявляються запамороченнями, гіпотонією, діареєю або запором та/або крайньою втомою. Вважається, що вони виникають на певному порозі (протягом п'яти циклів, рідко більше) лікування бортезомібом (Richardson et al., 2006b) та можуть бути при нирковій недостатності або пов'язані з токсичністю іншого лікування (Djagnath et al., 2005a). Електрофізіологічні тести

показують, в основному, втрату дальніх сенсорних аксонів, з вторинною демієлінізацією. Симптоми ПНІБ послаблюються або повністю зникають у більшості пацієнтів через 3 місяці після припинення застосування препарату (Richardson et al., 2003, 2006b; Badros et al., 2007), але у деяких випадках симптоми тривали до 2 років до поліпшення стану (El-Cheikh et al., 2008). Єдиним засобом лікування ПНІБ є полегшення симптомів шляхом поступового зменшення дози або відміни препарату (Richardson et al., 2006b). Ефективного профілактичного лікування не існує і будь-яке використання харчових добавок повинно обмежуватись, щоб уникнути шкоди від надмірних доз піридоксину (Levine&Saltzman, 2004). Крім того, слід бути обережними з добавками, що містять аскорбінову кислоту та можуть інгібувати антимієломний ефект бортезомібу (Perrone Richardson et al., 2009).

Частота ПНІБ варіює за даними різних досліджень. Дані SUMMIT (дослідження терапії неконтрольованої множинної мієломи інгібіторами протеаз) та II фази випробування CREST (дослідження клінічної відповіді і ефективності бортезомібу в лікуванні рецидивуючої множинної мієломи) при рецидивах показали, що ПНІБ зустрічається приблизно у 35 % пацієнтів (13 % ступеня 3 і 0 - 4 % ступеня 4), і призвело до припинення терапії бортезомібом у 5 %, зниження дози у 12 % пацієнтів (Richardson et al., 2006b; Badros et al., 2007). Інші дослідження показали більш високий рівень у 75 % пацієнтів з рецидивом захворювання і у 33 % вперше виявлених хворих, в той час як нейротоксичність 3-4 ступеня може уразити 30 % пацієнтів з рецидивом та 18 % вперше діагностованих пацієнтів, які отримують бортезоміб (Jagannath et al., 2005b; Badros et al., 2007).

### 6.3. Оцінка і дослідження периферичної невропатії

Точний неврологічний анамнез має бути зібраний в усіх пацієнтів до початку застосування нейротоксичних засобів та регулярно в ході терапії (табл. III). Пацієнтів слід оглядати особисто на початку кожного циклу, щоб гарантувати виявлення нових симптомів і вжити відповідних заходів. Протягом курсу лікування, якщо симптоми прогресують, може бути необхідним зниження дози препарату для того, щоб уникнути незворотних неврологічних порушень, які можуть виникнути, не чекаючи наступного циклу.

**Таблиця III. Важливі ознаки неврологічного анамнезу**

<b>Сенсорні симптоми</b>	<b>Рухові симптоми</b>	<b>Аутономічні симптоми</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Відчуття носіння невидимих «рукавичок» або «шкарпеток».</li> <li>· Зниження або відсутність чутливості.</li> <li>· Оніміння, шпильки і голки.</li> <li>· Відчуття ходьби по гальці.</li> <li>· Відчуття стягнутості та набряку.</li> <li>· Відчуття печіння або заморожування.</li> <li>· Гострий, штрикаючий біль або як при ураженні електричним струмом.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Відключення пальців ніг</li> <li>Втрата сили зчеплення</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ортостатичні запаморочення.</li> <li>- Запор.</li> <li>- Діарея.</li> <li>- Нетримання сечі.</li> <li>- Сексуальна дисфункція.</li> <li>- Сухість очей.</li> <li>- Сухість у роті.</li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>· Надзвичайна чутливість до дотику.</li> <li>· Зазвичай гірше вночі.</li> <li>· Втрата рівноваги та координації.</li> <li>· Судоми в ногах та литкових м'язях</li> </ul>		
---	--	--

Важливо визначити ступінь тяжкості симптомів ПНІХ, використовуючи шкалу, наприклад, NCI-CTC (Trotti et al., 2003), щоб дати об'єктивну оцінку ПН, так щоб при оцінці різними членами команди одного і того ж пацієнта можна було зробити послідовну оцінку і визначити тенденції.

Початкові дослідження мають бути адаптовані відповідно до анамнезу та обстеження і можуть включати інші симптоми, які представлені в таблиці IV. Періодично повинен визначатися дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>. Метаболічні та аутоімунні чинники також слід розглядати. Якщо є характерні особливості невропатії дрібних волокон, то повинен бути виключений AL-амілоїдоз за допомогою біопсії тканин або перевіркою Р-амілоїду сироватки (SAP). Подальші дослідження, такі як електрофізіологічні, або дослідження білка спинномозкової рідини, повинен проводити невролог.

**Таблиця IV. Дослідження периферичної невропатії**

Рутинні	Додаткові	Розгляд	Спеціальні тести
1. Повний аналіз крові.	- Сироватковий В <sub>12</sub> .	- МРТ хребта і сплетіння (якщо підозрюється компресія корінців).	- Дослідження нервової провідності.
2. Сечовина та електроліти.	- Ліпіди.	- Проба на переносимість пероральної глюкози.	- Поперекова пункція
3. Печінкові тести.	- Глюкоза натще.	- Сканування SAP.	- CSF білок.
4. Рівень кальцію.	- Антинуклеарні антитіла.		- Антиневрологічні антитіла.
5. Функція щитовидної залози.	- Екстрактивні нуклеарні антигени.		- Біопсія нервів.
	- Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла.		
	- Сироватковий АПФ.		

#### 6.4. Лікування периферичної невропатії

Лікування ПН повинно включати контроль симптомів поряд з лікуванням будь-яких потенційно зворотних причин. Виявлення та корекція дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> є важливим для оптимального лікування супутніх захворювань, таких як цукровий діабет або зловживання алкоголем, може також поліпшити толерантність нейротоксичних препаратів. Знання спектру симптомів, які попереджають про ПНІХ, має вирішальне значення. Такі симптоми необхідно ретельно виявляти під час кожної зустрічі з пацієнтом.

Ретельний моніторинг пацієнтів, які отримують бортезоміб, схеми модифікації мають важливе значення. Зниження дози згідно резюме характеристик лікарського засобу (SPC) або перехід від прийому двох разів на тиждень до одного разу на тиждень необхідно, як тільки з'являються симптоми. Тимчасові перерви в терапії також можуть бути корисними перед початком нової схеми/доз. Останні дані

протоколів першої лінії лікування, що включають бортезоміб, показують, що щотижневі схеми такі ж ефективні та пов'язані з меншими симптомами невропатії, ніж схеми двічі на тиждень (Mateos et al, 2008b; Palumbo et al, 2008c; Bringham et al, 2010). Продовження лікування інтенсивними дозами в умовах невропатії може викликати незворотні неврологічні ураження. Вимірювання тиску крові в положенні лежачи і стоячи щотижня у пацієнтів, які отримують бортезоміб, може виявити автономну невропатію, перш ніж вона стане виснажливою проблемою для пацієнта. Внутрішньовенне введення фізіологічного розчину перед кожною дозою бортезомібу може поліпшити переносимість препарату.

Невропатичний біль часто погано відповідає на стандартні схеми знеболюючих засобів. Дуже мало досліджень лікування больового синдрому при ПНІХ, а ті що існують, стосуються, в основному, солідних пухлин (Tsavaris et al, 2008). Опіоїди можуть бути ефективними, але якщо їх використовувати в монотерапії у високих дозах, то вони викликають значні побічні ефекти (Rowbotham et al, 2003). В даний час рекомендується мультимодальний підхід з використанням опіоїдів разом з іншими модулюючими біль препаратами (Ossipov & Porreca, 2005; Raphael et al, 2010b). Таким чином, блокатор кальцієвих каналів повинен додаватися на початку (наприклад, габапентин або прегабалін); може виникнути необхідність у додаванні блокатора натрієвих каналів, наприклад, окскарбазепіну (карбамазепіну слід уникати через лікарські взаємодії); або інгібітори зворотнього захоплення серотоніну, наприклад, амітриптилін або дулоксетин (Jensen et al, 2009).

Кілька досліджень показали, що додавання габапентину до опіоїдів у пацієнтів з невропатичним болем, що пов'язаний з раком, може полегшити біль з меншими побічними ефектами порівняно із застосуванням одного препарату в якості монотерапії (Caraceni et al, 2004; Keskinbora et al, 2007; Ho et al, 2009). Дослідження ПНІХ Tsavaris et al, 2008 було нерандомізованим, але 75 пацієнтів, які отримували габапентин 800 мг/добу, порівнювалися з 35 пацієнтами, у яких була знижена доза, але замість цього вони отримували напроксен і кодеїн/парацетамол. Габапентин призвів до повної відповіді у 25,3 % пацієнтів (19/75), часткової відповіді у 44 % (33/75), незначної відповіді у 25,3 % (19/75) та відсутності відповіді у 5-3 % (4/75). У контрольній групі ніхто не мав повної відповіді (0/35), а часткова, незначна та відсутність відповіді спостерігались у 5,7 % (2/35), 45,7 % (16/35) і 48 % (17/35) пацієнтів відповідно. Відповідь на габапентин корелює з тяжкістю невротоксичності. Приблизно 25 % пацієнтів, які отримували габапентин, відчували легку сонливість, але жоден не припинив прийом. Зверніть увагу, що габапентин може асоціюватися з мієлосупресією, тому його прийому слід уникати до і після трансплантації стовбурових клітин.

Гематологи, які не знайомі з цими препаратами, повинні радитися зі спеціалістами з паліативної допомоги та хронічного болю. Пацієнтам зі стійким сильним болем, незважаючи на початок застосування у них цих препаратів або тим, хто не переносить анальгетики через побічні ефекти, необхідна допомога фахівця. Їм буде рекомендовано модифікувати дозу, а також ініціювати допомогу спеціаліста щодо застосування кетаміну, метадону або інтратекального знеболення.

Крім того, може бути корисним місцеве лікування. Крем капсаїцину 0,075 % діє на периферичний нерв TRPV1 (канал транзиторних рецепторів потенційних катіонів, підгрупи V, член 1), теплові і больові рецептори. Ментол впливає на TRPM8 (канал транзиторних рецепторів потенційних катіонів, підгрупи M, елемент 8) рецептори холоду, і обидва можуть бути корисними у пацієнтів з «холодовою» або «тепловою»

дизестезією відповідно (Vriens et al, 2008). Пом'якшувальні засоби, такі як масло какао, можуть допомогти деяким пацієнтам але фізіологічний механізм залишається неясним. При інших формах поверхневого невропатичного болю (наприклад, постгерпетична невралгія або біль у шрамі), блокатор натрієвих каналів лідокаїн можна використовувати місцево у вигляді 5 % пластиру на уражену ділянку протягом 12 год, а потім залишити протягом 12 годин. Деякі пацієнти отримують полегшення протягом кількох днів, але пік ефекту досягається за 2-4 тижні (Baron et al, 2009; Binder et al, 2009).

## **Рекомендації**

- **Симптоми та ознаки периферичної і вегетативної невропатії слід активно виявляти за допомогою затверджених інструментів скринінгу, таких як LANSS та визначати причини, де це можливо (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).**
- **Клінічні докази значної (наприклад > NCI клас 2) або прогресивної ПН на момент постановки діагнозу повинні бути відповідним чином досліджені, щоб виявити причини та відповідно направити пацієнта до невролога, для проведення відповідного неврологічного обстеження (рекомендація класу С; рівень доказовості IV).**
- **Тяжкість невропатії слід послідовно оцінювати затвердженим інструментом, наприклад, інструментом балів невропатії (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).**
- **З обережністю слід застосовувати потенційно нейротоксичне медикаментозне лікування у хворих з наявною ПН (рекомендація класу С; рівень доказовості IV).**
- **У будь-якого пацієнта, у якого розвивається значна (наприклад, NCI > ступеня 2) або прогресуюча ПНІХ, повинно розглядатися поступове зниження дози або відміна препарату. Якщо немає поліпшення або планується застосування будь-якого іншого нейротоксичного препарату, слід розглядати направлення до невролога для спеціального обстеження (рекомендація класу С; рівень доказовості IV).**
- **Усі пацієнти з хронічним периферичним невропатичним болем повинні розглядатися щодо призначення комплексної знеболюючої терапії, в тому числі опіюїду, блокатора іонних каналів та інгібітора зворотнього захоплення серотоніну (SNRI) (рекомендація класу А; рівень доказовості Ib)**
- **Поверхневий невропатичний біль слід лікувати місцевими пластирами з 5 % лідокаїном (рекомендація класу А; рівень доказовості Ib).**
- **Пацієнти зі значним неконтрольованим невропатичним болем повинні бути негайно направлені на консультацію до спеціаліста щодо знеболення (рекомендація класу С; рівень доказовості IV).**
- **Регулярне застосування харчових добавок не можна рекомендувати за недостатністю доказів їх користі, хоча дефіцит потрібно корегувати (рекомендація класу С; рівень доказовості IV).**

## **7. Контроль інших симптомів**

### *7.1. Нудота і блювання*

#### *7.1.1. Гостре блювання.*

Нудота і блювання можуть виникати у пацієнтів з мієломою з багатьох причин — як симптоми гіперкальціємії, побічні ефекти анальгетиків та токсичність протиракової терапії. Гострий приступ блювання, зазвичай, можна полегшити дофамінергічними прокінетичними протиблювотними засобами, наприклад, пероральним домперидоном чи пероральним/парентеральним метоклопрамідом. Вони мають мінімальні побічні ефекти, у той час як антихолінергічний циклізін може бути ефективним, але пов'язаний із значною седацією та сухістю в роті. Зверніть увагу, що в той час як прокінетики стимулюють моторику шлунково-кишкового тракту, циклізін пригнічує її, тому нераціонально застосовувати їх одночасно.

### **Коментар робочої групи**

*Станом на 01.05.2015р. лікарський засіб циклізін в Україні не зареєстровано.*

У пацієнтів з мієломою може бути психологічний стрес від захворювання та лікування: підвищена кислотність, пов'язана зі стрессом, а також може виникнути виразкова хвороба, викликана нудотою і блюванням. Це найкраще лікується пероральним інгібітором протонної помпи (ІПП).

Якщо блювання не зупиняється агоністом дофаміну та ІПП, то препарат бутрифенону галоперидол, як правило, ефективний. У дозі, наприклад, 1,5 - 5 мг на ніч, як одна пероральна або підшкірна доза (+0,5 - 2 мг за необхідності) він зазвичай не викликає значної седації. Люди старшого віку можуть бути більш схильними до екстрапірамідних побічних ефектів.

Якщо галоперидол також неефективний, то може бути застосований фенотіазин, широкого спектру дії левомепромазин. При введенні у дозах до 10 мг/добу (у вигляді разової дози на ніч або 24-годинної інфузії через підшкірний інфузомат), він досить добре переноситься, але при більш високих дозах має виражений седативний ефект, викликає гіпотензію та може асоціюватися з таким явищем, як паркінсонізм. Тому левомепромазин може бути призначений пацієнтам, які не відповідають на домперидон/метоклопрамід або галоперидол.

Гостре блювання, викликане хіміотерапією або променевою терапією також можна полегшити такими засобами як домперидон або метоклопрамід, але для більш інтенсивної хіміотерапії можна розглядати схеми із застосуванням антагоністів рецепторів серотоніну (5HT<sub>3</sub>) (Keeley, 2009). Спеціалісти повинні визначити, які антагоністи рецепторів 5HT<sub>3</sub> призначати. Тривале застосування цих засобів викликає запор, тому їх краще зарезервувати для короткочасного застосування при протираковій терапії.

Більшість схем, що використовуються при мієломі не є «високо блювотними», але деякі пацієнти відчують нестерпну нудоту і блювання ще з менш еметогенними комбінаціями. У таких випадках може використовуватися апрепітант – антагоніст нейрокініна-1 (NK-1). Апрепітант необхідно призначати разом з дексаметазоном у 1-й день хіміотерапії та продовжувати у 2-гий і 3-ій дні. Він дозволений для застосування при високо або помірно еметогенній хіміотерапії - комбінації антрациклін/циклофосфамід. Доцільно розглядати його застосування поза показаннями, зазначеними в інструкції у інших пацієнтів, які в іншому випадку можуть відмовитися від подальшої хіміотерапії (Kris et al, 2006).

### **Коментар робочої групи**

*Відповідно до Закону України від 04.04.1996р. № 124/96–ВР «Про лікарські засоби» (зі змінами), лікарські засоби допускаються до застосування в Україні після їх державної реєстрації. Показання та протипоказання, спосіб застосування та дози, взаємодія з іншими лікарськими засобами; побічні дії; запобіжні заходи зазначаються в інструкції по медичному застосуванню, яка додається до кожного лікарського засобу.*

#### *7.1.2. Хронічне блювання.*

Нудота і блювання, що не зменшуються навіть при комбінації, описаній вище, можуть бути полегшені безперервною підшкірною інфузією, що поставляє через портативний інфузатор комбінації: метоклопрамід та галоперидол або метоклопрамід і левомепромазин. Антагоніст рецептора 5HT<sub>3</sub> можна додавати впродовж декількох днів, але тривале застосування може призвести до серйозного запору. Наприклад, доза левомепромазину може бути збільшена, за необхідності, до 25 мг/добу, але ця доза, швидше за все, призведе до значної седації. На цьому рівні пацієнт повинен бути направлений до спеціалістів з паліативної допомоги. Важливо виключити підвищення внутрішньочерепного тиску або інші причини для стійкого блювання.

#### *7.2. Втрата апетиту (анорексія)*

Класична кахексія при раку часто зустрічається у пацієнтів з солідними пухлинами, але рідко при мієломі. Проте, багато пацієнтів часто втрачають апетит і можуть схуднути. Винятком є високодозова хіміотерапія та трансплантація стовбурових клітин, коли може відбутися значна втрата ваги протягом короткого часу (Murray & Pindoria, 2009). Часто анорексія пов'язана зі стресом та психологічними розладами, тому кращим першим кроком може бути направлення до медсестри-спеціаліста для дослідження цих питань.

### **Коментар робочої групи**

*В Україні немає медсестер-спеціалістів з питань психологічних розладів у пацієнтів. За необхідності, за наявності симптомів пацієнти скеровуються до лікаря психолога, психіатра.*

Необхідно зібрати анамнез з питань харчування, переважно за участю дієтолога. Пацієнтам слід рекомендувати приймати менші порції їжі, більш часто а не два рази на день. Можуть бути додані продукти залежно від смаків пацієнта, наприклад, молочні напої, молочні коктейлі або порошки для збільшення вмісту білка/вуглеводів у гострих стравах.

Кортикостероїди можуть поліпшити апетит протягом декількох днів, але постійного застосування слід уникати через можливі побічні ефекти. Наприклад, доцільно дати дексаметазон 4 мг/добу протягом максимум 7-ми діб, пізніше знижуючи поступово дозу протягом тижня. Для отримання додаткової тривалої стимуляції апетиту можна використовувати прогестаген - мегестролу ацетат у дозі 160 мг 2-чі або 3-чі на добу. При застосуванні цієї дози побічні ефекти: набряки нижніх кінцівок та тромбоз глибоких вен (ТГВ) - мінімальні (Berenstein & Ortiz, 2005).

### **Коментар робочої групи**

*Станом на 01.05.2015р. лікарський засіб мегестрол в Україні не зареєстровано.*

### **7.3. Запор і діарея**

Запор виникає з великою частотою у пацієнтів з мієломою. Це може бути результатом гіперкальціємії або побічного ефекту медикаментозної терапії талідомідом, опіоїдами, антихолінергічними препаратами або антагоністами рецепторів 5HT<sub>3</sub>. Важливо розглянути усі застосовані ліки та звести до мінімуму препарати, які можуть бути причиною або посилювати запори.

Запор, викликаний опіоїдами, може бути полегшений за допомогою фентанілу або бупренорфіну, у яких набагато менший цей побічний ефект, порівняно з морфіном і оксикодоном. Проносні препарати дуже широко застосовуються, але доказова база цього непереконлива (Ahmedzai & Boland, 2007). Раціонально розглянути можливість застосування комбінації природних засобів, таких як сена або докузат разом зі стимулятором – ко-дантрузат. Для профілактики запорів можна розглядати регулярне застосування макроголу (Movicol, Laxido) або лактулози.

Лікування запору, індукованого опіоїдами, може бути революційно змінене в найближчі роки з появою периферично діючих антагоністів опіоїдів (Holzer et al, 2009). Ці нові підходи включають налоксон повільного вивільнення (доступні в поєднанні з оксикодоном повільного вивільнення – трагінактом) (Schutter et al, 2010), а також парентеральним метилналтрексоном (Thomas et al, 2008).

Пацієнти, які отримують лікування мієломи, можуть страждати від діареї. Бортезоміб і леналідомід можуть асоціюватися з діареєю і вимагають модифікації дози або припинення використання препарату (Bird et al, 2011). Лікування діареї має бути спрямоване на основну причину, а симптоматичні заходи включають засоби, які діють на перистальтику, такі як лоперамід та антихолінергічні препарати, такі як пропантелін (Twycross & Wilcock, 2008).

### **Коментар робочої групи**

*Станом на 01.05.2015р. лікарські засоби ко-дантрузат (комбінований препарат, що містить докузат та дантрон), метилналтрексон в Україні не зареєстровані.*

### **7.4. Мукозит**

Мукозит ротоглотки часто зустрічається у пацієнтів з мієломою, які отримують хіміотерапевтичні препарати. Він є найбільш проблемним під час нейтропенії при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), коли неможливо приймати їжу або рідину через біль і виразки.

Мукозит контролюється і вимірюється за допомогою стандартизованого інструменту візуальної оцінки. Під час ТГСК доцільно робити це принаймні один раз на день. Легкий мукозит можна лікувати за допомогою рідини для полоскання зі слабким анальгетиком – Difflam\*. Не застосовується рідина для полоскання ротової порожнини з хлоргексидином. Більш складні випадки можна лікувати комбінацією оксетакаїну/антациду\*\* для промивання ротової порожнини, пізніше проковтнути її з метою лікування мукозиту ротоглотки і стравоходу. Цей засіб можна застосовувати кожні 2 години при мукозиті 4 ступеня. Деякі пацієнти можуть переносити

лідокаїнові ескімо або рідину для полоскання рота (Shaiova et al, 2004; Potting et al, 2006; Peterson et al, 2009).

У пацієнтів, які піддаються особливому ризику мукозиту, можна застосовувати фактор росту кератиноцитів Palifermin\*\*\*, але його слід застосовувати ще до початку хіміотерапії (Kobbe et al, 2010). Saphosol\*\*\*\* також може бути ефективними при високодозовій хіміотерапії (Paras et al, 2003).

При мукозиті 1-2 ступеня пацієнт може приймати пероральні препарати, такі як таблетовані або рідкі форми опіоїдів. Пероральний трансмукозальний фентаніл може бути ефективним (Shaiova et al, 2004), але багато пацієнтів з мукозитом не можуть його застосовувати. При мукозиті 4 ступеня, підшкірні інфузії оксикодону (або морфіну) можуть вводитися через катетер для шприца. У найбільш важких випадках може бути необхідним внутрішньовенне знеболення опіоїдами під контролем пацієнта, що має здійснювати спеціаліст з гострого болю.

### **Коментар робочої групи**

\*– *Difflat* торгова назва лікарського засобу бензидамін у формі спрею, який станом на 01.05.2015р. в Україні не зареєстрований.

\*\* – Комбінований лікарський засіб, що містить оксетакаїн та антацид, станом на 01.05.2015р. в Україні не зареєстрований.

\*\*\* – Лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою *Palifermin* станом на 01.05.2015р. в Україні не зареєстрований.

\*\*\*\* – *Saphosol* торгова назва комбінованого лікарського засобу – розчину електролітів, що містить іони фосфатів і кальцію, станом на 01.05.2015р. в Україні не зареєстрований.

### **7.5. Сedaція**

Багато препаратів, що використовуються при мієломі, можуть викликати седативний ефект (талідомід, опіоїди, габапентин, трициклічні антидепресанти, бензодіазепіни). Крім того, сонливість може бути ознакою гіперкальціємії або гіпоактивного марення. Важливо попереджати пацієнтів щодо ймовірної сedaції на початку застосування нових ліків та щодо ризиків, пов'язаних з прийомом седативних препаратів, вживанням алкоголю та водінням авто.

Сedaція, у зв'язку з початком застосування опіоїдів іноді проявляється через кілька днів, але часто це не відбувається. Фентаніл та оксикодон мають менший седативний ефект, ніж морфін або інші сильнодіючі опіоїди, і пацієнт може стати більш тривожним у перші дні їх прийому Ahmedzai & Brooks, 1997; Mucci-LoRusso et al, 1998; Clark et al, 2004; Reid et al, 2006).

Якщо сedaція викликає погіршення якості життя, то пацієнта потрібно направити до спеціалістів з паліативної допомоги з метою призначення психостимулятора, наприклад, метилфенідату або модафанілу (Gagnon et al, 2005; Minton et al, 2008; Blackhall et al, 2009).

### **7.6. Слабкість**

Слабкість буває у більшості пацієнтів з мієломою і може бути однією з основних причин зниження активності та якості життя, хоча часто недостатньо розпізнається лікарями. Вона, зазвичай, багатofакторна. Загальні причини, які піддаються лікуванню, включають: анемію, низький рівень тестостерону, гіпофункцію щитовидної залози та біохімічні аномалії, включаючи секрецію

цитокинів (Shafqat et al., 2005). Часто втома пов'язана із застосуванням седативних препаратів (див. розділ вище). Основні причини психічної втоми є загальними і повинні бути вивчені медсестрою-спеціалістом або у важких випадках психологом чи психіатром.

Існують докази клінічних випробувань, що програми аеробних вправ та заохочення фізичної активності після чергової госпіталізації корисні щодо поліпшення настрою і фізичного стану (Dimeo et al., 1997; Coleman et al., 2003). Пацієнтів слід заохочувати виходити на прогулянки та дозовано виконувати фізичні вправи, у тому числі плавання. Пацієнти з анорексією можуть відчувати поліпшення, якщо вживають харчові добавки з високим вмістом вуглеводів, щоб підвищити споживання калорій, слід оцінити стан гідратації. Важливо звернути увагу на сон, заохочувати активність та 1-, 2-х годинний сон вдень, уникати підйому вночі, щоб випити прохолодні напої або подивитися телевізор. Пацієнти повинні бути направлені до фізіотерапевта або спеціаліста з реабілітації.

### **8. Остеонекроз щелепи, індукований бісфосфонатами (ОНЩІБ)**

Остеонекроз щелепи (ОНЩ) стає все більш широко визнаним ускладненням лікування бісфосфонатами, іноді називається остеонекрозом щелепи, індукованим бісфосфонатами (ОНЩІБ). Перший випадок був описаний у 2003 році (Carter & Gross, 2003) Визначенням ОНЩІБ є «наявність некротизованої кістки у нижній або верхній щелепі, що не загоюється впродовж 2 місяців у пацієнта, який приймає або приймав у минулому бісфосфонати та не отримувал променевої терапії» Типовою ознакою є біль і локалізована інфекція, ослаблення зубів і навіть спонтанний відрив та виразки м'яких тканин з формуванням пазух.

Точна етіологія неясна, але, ймовірно, багатofакторна з залученням цілої низки ознак, включаючи інфекції та порушення мікроциркуляції. Найбільш провокуючою подією є видалення зубів. Історія хірургічного втручання, тривале застосування бісфосфонатів, особливо послідовне використання внутрішньовенного памідронату, в анамнезі злоякісне захворювання, значні супутні захворювання, куріння та поганий стан зубів — все це є визнаними факторами ризику (Boonyapakorn et al., 2008 ), є також докази можливих генетичних факторів ризику (Sarasquete et al., 2009). Тривалість терапії та дози (вплив) є важливим аспектом (Mavrokokki et al., 2007). Частота ОНЩІБ із застосуванням пероральних бісфосфонатів значно менша, ніж при лікуванні внутрішньовенними препаратами (можливо, в 100 разів менше). З пероральними засобами захворюваність на ОНЩІБ оцінюється як 1:10000 і 1:100000 пацієнтів-років (Khosla et al., 2007).

Діагноз ОНЩІБ є клінічним. Пацієнти звертаються з болем і місцевою інфекцією (набряк, гній), хоча у небагатьох вони протікають безсимптомно. Ураження в основному локалізується в нижній щелепі, а більшість в місцях недавнього видалення зубів. Плоскі рентгенограми (ОПГ панорамний рентген) можуть пропустити наявність остеомієліту на ранніх стадіях. Біопсія рідко необхідна, як і подальші дослідження, такі як КТ, МРТ або позитронно-емісійна томографія.

Лікування ОНЩІБ в значній мірі підтримує. Контроль симптомів, як правило, досягається за рахунок хорошого догляду за порожниною рота з/без антибіотиків. Іноді показана обмежена хірургічна обробка кістки. Немає єдиної думки щодо того, чи слід тимчасово або зовсім припинити застосування бісфосфонатів. У пацієнта може розвиватися ОНЩІБ протягом року після припинення застосування бісфосфонатів. Оскільки ОНЩІБ має тенденцію бути хронічним захворюванням, профілактика має



першорядне значення, тому слід ідентифікувати пацієнтів з групи ризику і уникати інвазивних стоматологічних процедур (Barker & Weitzman et al., 2007).

Пацієнти повинні бути поінформовані щодо ризику ОНЩІБ до початку довготривалого лікування бісфосфонатами. Пацієнтів, які приймають пероральні бісфосфонати, слід заохочувати відвідувати зубного лікаря, а у тих, хто починає лікування внутрішньовенними бісфосфонатами, стоматологічний скринінг має важливе значення (Weitzman et al., 2007). Перед початком застосування в/в бісфосфонатів у пацієнта не повинно плануватися видалення зубів в найближчий час. Будь-який зуб, який, ймовірно, потребуватиме видалення, повинен бути видалений перед початком терапії. Поточна стоматологічна допомога і підтримка (пломбування) може продовжуватися у пацієнтів, що знаходяться на в/в лікуванні. Пацієнтів, які вже отримували в/в терапію, і у них виникли проблеми з зубами, що можуть потребувати видалення, повинні бути скеровані до спеціаліста. Важливо, щоб зуб/корінь зберігався, якщо це можливо. Хоча недостатньо доказів щодо небезпеки інвазивних стоматологічних процедур при лікуванні бісфосфонатами, доцільним є припинення лікування у пацієнтів високого ризику та не відновлювати його до загоєння. Але цей підхід повинен бути збалансований щодо будь-яких ризиків переломів через захворювання у конкретного пацієнта (Vadros et al., 2008).

### **Рекомендації**

- **Усі пацієнти, у яких починається довготривале лікування бісфосфонатами, повинні бути попереджені щодо ризику ОНЩІБ та його певні фактори (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).**
- **Усі пацієнти, які починають в/в лікування бісфосфонатами, мають бути направлені до стоматолога, та будь-який зуб з поганим прогнозом слід видалити до початку терапії бісфосфонатами. Пацієнти на довготривалому пероральному лікуванні бісфосфонатами повинні регулярно стежити за зубами і підтримувати відмінну гігієну ротової порожнини (клас рекомендації С; рівень доказовості IV) .**
- **Інвазивних стоматологічних процедур у пацієнтів на в/в або довготривалому лікуванні пероральними бісфосфонатами слід уникати, наскільки це можливо. Для пацієнтів на в/в бісфосфонатах, необхідна консультація спеціаліста перед будь-яким видаленням зуба (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).**
- **Пацієнтів з підозрою на ОНЩІБ слід направити до спеціаліста з досвідом лікування цього стану (клас рекомендації С; рівень доказовості IV).**

## **9. Роль комплементарної терапії у лікуванні мієломи**

### *9.1. Визначення*

Комплементарну терапію можна визначити як терапію, що використовується разом з/або інтегровану у традиційну медичну допомогу (Tavers et al., 2003). Вона відрізняється від альтернативних методів лікування, що призначені для використання замість традиційної терапії. Проте, чітке визначення того, що представляє собою додаткова терапія і нетрадиційна медицина, досі не визначено, і тому слід проявляти обережність при інтерпретації рекомендацій щодо цих методів лікування.

У Великобританії з'являються дослідження ролі комплементарної терапії у веденні пацієнтів з мієломою. На сьогоднішній день більшість наявних доказів носять епізодичний характер, а розробка політики з цього питання знаходиться в

зародковому стані. Дослідження показали, що > 25 % пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями, включаючи мієлому, застосовують комплементарну терапію в якості доповнення до призначеного традиційного лікування (Molassiotis et al., 2005a). Комплементарну терапію надають, насамперед, у хоспісах, лікарнях та у волонтерському секторі (Tavers, 2003).

Комплементарна терапія відіграє важливу роль у лікуванні множинної мієломи, коли її проводять у якості доповнення до традиційної медицини. Вона покращує сприйняття якості життя пацієнтами та здатність долати наслідки хвороби. Розвиток доказової бази з підтримки комплементарної терапії при мієломі знаходиться на ранніх стадіях розробки. Доки комплементарна терапія не пройде ретельної перевірки у клінічних випробуваннях, медичні працівники повинні проявляти обережність щодо з її призначення.

### *9.2. Переваги пацієнта*

Пацієнти з мієломою можуть віддавати перевагу комплементарній терапії та надавати значення її ролі, яку вона повинна відігравати в плані онкологічної допомоги щодо управління та соціально-психологічних і фізіологічних аспектів, пов'язаних з мієломою. Пацієнти можуть цінувати комплементарну терапію і почуття отриманого контролю, коли вони використовують її як частину свого плану лікування раку. Отже, вибір пацієнта повинен бути поінформованим, і працівники охорони здоров'я повинні поважати цей вибір з метою забезпечення найкращого загального лікування та плану лікування мієломи.

Медичні працівники повинні визнати, що в межах плану лікування мієломи, вибір пацієнта щодо лікування, та потреби в надійній інформації має вирішальне значення, щоб доступ до комплементарної терапії був безпечний, якщо пацієнт забажає зробити це. Відповідно до рекомендацій NICE з вдосконалення підтримуючої і паліативної допомоги дорослим з раком (NICE, 2003b), працівники охорони здоров'я мають працювати в межах своєї компетенції для забезпечення доступності високоякісної інформації з комплементарної терапії, де є докази на користь її застосування.

### *9.3. Потенційна користь комплементарної терапії*

Недостатньо наукових доказів щодо підтвердження ефективності комплементарної терапії у лікуванні мієломи; проте, деякі дослідження показали, що комплементарна терапія може допомогти пацієнтам з мієломою у керуванні своїми симптомами, прийнятті життя зі зміненим зовнішнім видом тіла, сприяння релаксації, полегшення, занепокоєння, зменшення побічних ефектів хіміотерапії, поліпшення сну, зниження стресу і напруги, зменшення психологічного стресу/забезпечення емоційної підтримки та збільшення активності (Molassiotis et al., 2005a; Leukemia and Lymphoma Society, 2006). Важливо відзначити, що пацієнти з раком, у яких застосовується комплементарна терапія, також відчувають поліпшення якості життя (Tovey et al., 2005).

Деякі додаткові методи лікування, такі як акупунктура, були піддані більш суворій оцінці та були визнані як ефективні щодо контролю нудоти і блювання, пов'язаних з хіміотерапією (National Institute of Health Consensus Statement, 1997). Проте, до теперішнього часу не з'явилось жодних переконливих наукових доказів, які б показали, що комплементарна терапія уповільнює прогресування раку (Leukemia and Lymphoma Society, 2006).

#### 9.4. Методи комплементарної терапії, що часто використовуються

Типи комплементарних методів терапії та частота, з якою вони використовуються у пацієнтів з мієломою, різні. Серед найбільш поширених методів є:

- гомеопатія;
- контактні методи терапії, (ароматерапія, масаж, рефлексотерапія);
- психотерапія;
- енергетичні методи терапії (такі як рейкі, духовне зцілення і терапевтичний дотик);
- гіпноз і гіпнотерапія;
- голковколювання (акупунктура);
- фітопрепарати;
- дієта (Molassiotis et al., 2005b).

Прикладом останніх є зелений чай і куркумін – два хіміопротекторних агенти, що індукують клітинний апоптоз при мієломі (Bharti et al., Nakazato et al., 2005; Shammas et al., 2006; Liu et al., 2007; Hatcher et al., 2008), і в даний час вважаються ефективними комплементарними методами лікування мієломи. Крім того, як викладено у розділі 6.4, деякі місцеві методи лікування мають фізіологічну основу в полегшенні симптомів при ПН (Vriens et al., 2008). Проте, слід проявляти обережність з деякими харчовими добавками. Наприклад, є докази, що харчові добавки, що містять аскорбінову кислоту (вітамін С) можуть інгібувати антимієломний ефект бортезомібу, тому їх слід уникати, принаймні у дні його прийому (Perrone et al., 2009).

#### Рекомендації

- **Комплементарні методи терапії можуть бути корисними пацієнтам з мієломою при їх поєднанні з традиційним лікуванням (клас рекомендації В; рівень доказовості ІІв).**
- **Пацієнти або особи, які здійснюють догляд, та медичні працівники повинні мати доступ до високоякісної інформації щодо ролі комплементарної терапії у веденні пацієнтів з мієломою. Визнані підтримуючі організації, такі як «Мієлома Великобританії» є потенційними джерелами цієї інформації (клас рекомендації С; рівень доказовості ІV).**
- **Медичні працівники повинні знати та бути готовими оцінити вибір і перевагу своїх пацієнтів щодо комплементарної терапії (клас рекомендації С; рівень доказовості ІV).**
- **Спеціалістам охорони здоров'я перш, ніж рекомендувати комплементарну терапію, слід приділяти особливу увагу наявності доказової бази (клас рекомендації С; рівень доказовості ІV).**

## 10. Медична допомога в термінальній стадії

### 10.1. Визначення

Медична допомога у термінальній стадії недавно стала предметом великого огляду Національної системи охорони здоров'я, що призвело до появи стратегії у термінальній стадії (Департамент Охорони здоров'я, 2008). Цілком імовірно, що всі

уповноважені органи і трасти невідкладної допомоги повинні провести регіональні та місцеві огляди надання допомоги у термінальній стадії. В даний час розроблена місцева політика та настанови, тому в даному розділі буде охоплено лише основні поняття.

Визначення, що відносяться до «термінальної стадії» різняться. Стратегія термінальної стадії (<http://www.endoflifecareforadults.nhs.uk>) відноситься до пацієнтів у їх останні декілька місяців або навіть років життя, але вона не має однозначного визначення. Маршрут надання медичної допомоги в термінальній стадії [наприклад, Liverpool EOL CP (<http://www.mcpcil.org.uk/liverpool-carepathway>)] вступає в дію, коли прогноз людини, як вважають, складає від 24 до 48 годин. В цих умовах буде ймовірно її неправильне застосування, тому є можливість, що пацієнти та особи, які здійснюють догляд, будуть засмучені неправильним направленням.

### *10.2. Розпізнання кінця життя*

При лікуванні мієломи важливо, щоб лікарі і команди могли розпізнати, коли у пацієнта виникає погіршення і невиліковна хвороба досягає тієї точки, коли смерть може наступити впродовж наступних 12 місяців. Зазвичай, про це можна судити за виникненням рецидиву, який підтверджується дослідженнями, у тому числі кісткового мозку, крові, біохімії, рівнів парапротеїну та візуалізації. На цьому етапі, на якому повинно бути спільне рішення МДГ, доцільно направити пацієнта до команди з паліативної допомоги, якщо це ще не зроблено. Це дозволить спеціалістам ознайомитися з пацієнтом, навіть якщо він чи вона на даний момент не має значних потреб з точки зору симптомів. Оцінка цілісних потреб командою, що направляє або командою з паліативної допомоги може виявити нові проблеми і питання, крім симптомів, наприклад: психосоціальні труднощі, екзистенційні проблеми та прийняти рішення щодо майбутньої допомоги.

Одна з урядових програм Великобританії «Термінальна стадія» стосується пріоритетів з догляду

(<http://www.endoflifecareforadults.nhs.uk/tools/core-tools/preferredprioritiesforcare>).

Вона включає визначення думок і переваг пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд, щодо того, де повинно проводитися надання медичної допомоги в термінальній стадії (тобто вдома, в лікарні або хоспісі, або поєднуватися); які методи лікування пацієнт хотів би отримати, яких уникнути, думки пацієнта щодо серцево-легеневої реанімації.

Результати цих обговорень повинні бути доведені до відома лікаря загальної практики. Оскільки пацієнти з пізніми стадіями раку в даний час вносяться лікарем загальної практики до його реєстру для подальшого спостереження на основі громади, відповідно до так званої мережі «Золоті стандарти роботи» (<http://www.goldstandardsframework.nhs.uk>).

### **Коментар робочої групи**

*На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні створено близько 20 хоспісів та центрів паліативної допомоги, що розміщуються на базі медичних закладів в обласних центрах та великих містах. Вони нараховують від 10 до 50 ліжок кожен та діють на різних засадах: державні, благодійні, комунальні.. Але щороку близько 500 тис. осіб потребують паліативної допомоги для полегшення симптомів невиліковних хвороб. Тому найчастіше відповідальність за забезпечення допомоги та догляду пацієнтам з невиліковними хворобами баруть на себе їх родичі та діти.*

### *10.3. Продовження протиракових та інших методів активної терапії*

Припинення протиракового лікування може бути сприйнято багатьма пацієнтами як відчутний моральний удар, тому вкрай важливо обговорення цього питання у присутності членів сім'ї та медсестри-спеціаліста. Потім слід обговорити переваги пацієнта та можливості осіб, які здійснюють догляд, щодо майбутнього лікування, у тому числі місця догляду наприкінці життя та застосування підтримуючої життєвої терапії.

При лікуванні мієломи можна пропонувати пацієнту подальші форми лікування, спрямовані на зменшення активності клітин плазми кісткового мозку і, як наслідок, симптомів мієломи. Навіть тоді, коли наближається термінальна стадія пацієнта (останні тижні життя), а протиракові процедури були припинені, може бути корисним переливання крові та тромбоцитів для підтримки якості життя, полегшуючи задишку при фізичному навантаженні і запобігаючи кровотечі. Для запобігання симптомів і початку ниркової недостатності лікування гіперкальціємії та підтримка гідратації можуть бути дуже корисними. У деяких пацієнтів може бути доцільним лікування симптоматичної гіперв'язкості з регулярною заміною плазми, що може забезпечити безпечне переливання крові.

Якщо пацієнт направляється до служби паліативної допомоги на цій стадії, корисно, щоб для команди з надання гематологічної допомоги пропонувалась госпіталізація для переливання крові або тромбоцитів, або інших більш агресивних втручань, що можуть бути проблематичними в умовах закладів паліативної допомоги та хоспісах. Проте, після кожного переливання крові або тромбоцитів на даній стадії важливо запитати пацієнта, наскільки це важливо для нього, оскільки він може бути у тій точці, коли насправді він не хоче мати подальшого переливання, оскільки користь не переважає труднощі, пов'язані з госпіталізацією.

На даному етапі баланс відповідальності за допомогу може істотно відрізнятись між лікарем загальної практики, лікарнею і командою з надання паліативної допомоги, хоча команда з надання гематологічної допомоги і медсестра-спеціаліст пацієнта часто забезпечують безперервність медичної допомоги.

### *10.4. Останні дні життя*

Термін «останні дні життя» є більш прийнятним, ніж «кінець життя» на цій стадії, оскільки він концентрує увагу команди і сім'ї на основних пріоритетах пацієнта (а також, як уже згадувалося вище, «кінець життя» може також відноситися до останніх років життя при хронічному захворюванні). Це стадія настає, коли пацієнт стає все більш прикутим до ліжка, має глибоку анорексію, ослаблений і більше часу перебуває у стані зниженого рівня свідомості. Біль та інші симптоми стають такими, що важко піддаються полегшенню, порівняно з попередньо задовільним полегшенням. У цьому випадку звертаються до спеціалістів з паліативної допомоги, якщо пацієнт перебуває в лікарні. Слід зазначити, що якщо особи, які здійснюють догляд, і утриманці мають свої власні потреби на даному етапі хвороби пацієнта, вони мають звертатись до клінічної медсестри-спеціаліста з гематології та до команди з паліативної допомоги, соціальних послуг та первинної медичної допомоги. Тому потреби сім'ї і пацієнта повинні регулярно досліджуватися, як тільки у пацієнта настає термінальна стадія (NICE, 2004).

Специфічні питання, що вимагають уваги в останні дні життя, включають:

- Ініціювання маршруту "термінальної стадії життя" (краще називати "останні дні життя"). Більшість лікарень повинні мати політику кращої імплементації цього процесу, який є інструментом забезпечення якості життя, щоб невідповідні ліки і нав'язливе спостереження припинили, а усі важливі симптоми регулярно контролювалися а обстеження призначалися за необхідності. Маршрут також перевіряє, чи побажання пацієнта щодо місця догляду та інші уподобання задовольнялися, де це можливо. Дуже важливо, що маршрут також допомагає команді враховувати потреби членів сім'ї на отримання інформації, емоційної та соціальної підтримки і може підготувати до важкої втрати та підтримати тих, хто цього потребує.
- Для введення ліків, за необхідності, підшкірні канюлі-«метелики» можуть бути встановлені, щоб уникнути повторних проколів шкіри.
- Для регулярного введення ліків один або кілька інфузоматів можуть бути застосовані для підшкірного введення препаратів.
- Фентанілові або бупренорфінові пластирі, що застосовуються, бажано залишати на місці, а додаткові знеболювальні ліки давати перорально або підшкірно.
- У пацієнтів, які починають втрачати свідомість та у яких починається «передсмертний хрип», стан можна полегшити правильним положенням, доцільне відсмоктування з метою видалення слизу з глотки (не трахеї), призначити ін'єкції або інфузії антихолінергічних препаратів, таких як гіосцину бутилбромід (бускопан) або глікопіроній, щоб запобігти подальшій секреції слизу.
- Потреби сім'ї та ролі інших людей, близьких пацієнту, мають бути враховані і підтримані.

## **11. Висновки – «комплексна оцінка потреб» та параметри клінічних досліджень**

На закінчення, пацієнти з мієломою не лише вимагають лікування, спрямованого на зниження активності їх захворювання, а й широкої підтримки та паліативних заходів з оптимізації якості життя на усіх стадіях їх хвороби. Більшість аспектів ведення мієломи може здійснюватись гематологами, але може знадобитися співпраця з іншими спеціалістами. Потреби у ефективній підтримці і паліативній допомозі різні у різних пацієнтів та представляють проблеми для лікуючого гематолога й інших медичних працівників. Рівні незадоволених потреб у терапії супроводу були визначені у чверті пацієнтів з мієломою і третини їх партнерів із значними компонентами тривоги та депресії в обох групах (Molassiotis et al., 2011).

Настанова NICE NHS Великобританії з паліативної медичної допомоги та терапії супроводу у дорослих з раком (NICE, 2004) рекомендує, щоб в усіх пацієнтів з раком проводилась «комплексна оцінка потреб» на ключових етапах їх маршруту, тобто на момент постановки діагнозу, після початкового лікування, в період спостереження. Визначення того, як виміряти усі потреби в онкологічних пацієнтів провела кафедра сестринської допомоги при раку Королівського коледжу (Richardson, 2006). Одним з корисних інструментів для цієї мети є інструмент «SPARC» (Шеффілдський профіль з оцінки та направлення до спеціалістів), який заповнює сам пацієнт. Він визначає і оцінює потреби щодо неконтрольованого болю та інших симптомів, а також

психосоціальних, духовних, фінансових та інших питань за допомогою усної рейтингової шкали з 4-х пунктів або так/ні (Ahmed et al, 2009). Альтернативним підходом є «термометр дистресу», за допомогою якого оцінюється загальний дистрес на числовій аналоговій шкалі (Ranson et al., 2006).

Зростаюча виживаність пацієнтів з мієломою і пов'язані з нею симптоми викликають необхідність проведення клінічних досліджень паралельно новим підходам до боротьби з хворобою. Для пацієнтів у клінічних випробуваннях, як правило, потрібен формальний інструмент для оцінки симптомів та їх відповіді на лікування. Рекомендованим методом є використання анкети QLQ-C30 загальної якості життя Європейської організації з Дослідження та лікування раку (EORTC) разом з її спеціальним модулем для мієломи [QLQ - MY20 (Cocks et al., 2007)]. Новий інструмент був розроблений EORTC для виміру болю від кісткових метастазів (Chow et al., 2009), який може бути корисним в деяких ситуаціях. Дані, отримані в області віддалених наслідків раку і його лікування (Eiser et al., 2007), які традиційно застосовуються при виліковних злоякісних новоутвореннях, можуть мати все більше значення для довготривалого лікування пацієнтів з мієломою.

### **Рекомендації**

- **Усі пацієнти повинні бути оцінені щодо незадоволених загальних потреб на основних етапах захворювання, переважно з використанням формального інструменту оцінки пацієнтом, такого як SPARC або «термометр дистресу 2» (клас рекомендації C; рівень доказовості IV).**
- **Для досліджень повинні використовуватися інструменти якості життя EORTC (клас рекомендації B; рівень доказовості IIb).**
- **Рекомендації у цих настановах, засновані на доказах рівня II-IV, визначають області, де існує безліч можливостей для майбутнього дослідження (клас рекомендації C; рівень доказовості IV).**

### **Відмова від відповідальності**

У той час як консультації та інформація у цій настанові вважається достовірною і точною на момент відправки в друк, ні автори, ні Форум мієломи Великобританії (UKMF), ні Британське товариство з гематології (BSH), ні видавці не несуть юридичну відповідальність за зміст цієї настанови.

Щорічний огляд рекомендацій буде оновлюватися, і будь-які змінені рекомендації будуть розміщені на веб-сайтах Британського комітету зі стандартів в гематології (<http://www.bcsghguidelines.com/>) і UKMF (<http://www.ukmf.org.uk/>).

### **Подяки**

Ця настанова підготовлена за допомогою освітнього гранту від Мієлома Великобританії. JAS і SHA зробили внесок однаково у написання цієї настанови.

## Додаток 1: Рівні доказовості та градація рекомендацій

*Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH:*

### Таблиця 1

#### **СИЛА РЕКОМЕНДАЦІЇ:**

**Сильна (клас 1):** Сильні рекомендації (клас 1), зроблені, коли є впевненість, що вигоди переважають шкоду або тягар. Рекомендації 1 можуть застосовуватися рівномірно для більшості пацієнтів. Розглядається як «рекомендувати».

**Слабка (клас 2):** Величина вигоди є менш визначеною, рекомендація є більш слабкою. Рекомендації 2 можуть застосовуватись в окремих пацієнтів. Розглядається як «запропонувати».

### Таблиця 2

#### **ЯКІСТЬ ДОКАЗІВ:**

Якість доказів оцінюється як висока (А), помірна (В) або низька (С). Якщо розглядати це в контексті, корисно розглянути невизначеність знань, і чи подальші дослідження можуть змінити те, що ми знаємо або нашу впевненість.

**(А) Висока.** Подальші дослідження навряд чи змінять впевненість в оцінці ефекту. Наявні дані отримані з рандомізованих клінічних досліджень без важливих обмежень.

**(В) Помірна.** Подальші дослідження можуть мати важливий вплив на впевненість в оцінці ефекту і можуть змінити оцінку. Наявні дані отримані з рандомізованих клінічних випробувань з важливими обмеженнями (наприклад, суперечливі результати, неточності – широкі довірчі інтервали або методологічні недоліки – наприклад, відсутність засліплення, великі втрати спостереження, недотримання прихильності до лікування), або дуже переконливі докази від обсерваційних досліджень або серії випадків (наприклад, великі або дуже великі і послідовні оцінки величини ефекту лікування або градієнт доза - реакція).

**(С) Низька.** Подальші дослідження, ймовірно, значно вплинуть на впевненість в оцінці ефекту і, ймовірно, змінять оцінку. Поточні дані з обсерваційних досліджень, серії випадків або просто думки.

<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>



**Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011, BCSH / UKMF:****Рівні доказовості і класи рекомендацій***Рівні доказовості*

Ia	Докази, отримані з мета-аналізу рандомізованих контрольованих досліджень
Ib	Докази, отримані щонайменше з одного рандомізованого контрольованого дослідження
IIa	Докази, отримані щонайменше з одного добре проведеного нерандомізованого дослідження, у тому числі фази II випробування та досліджень випадок-контроль
IIb	Докази, отримані щонайменш з одного іншого типу добре проведеного, квазі-експериментального дослідження, тобто дослідження без запланованого втручання, в тому числі обсерваційного дослідження
III	Докази, отримані з неекспериментальних описових досліджень хорошого дизайну. Докази, отримані з мета-аналізу або рандомізованих контрольованих випробувань або досліджень фази II, які опубліковані тільки в формі тез.
IV	Докази, отримані зі звітів або висновків експертної комісії та/або клінічного досвіду поважних спеціалістів
<b>Клас рекомендації</b>	
Клас А Рівень доказовості Ia, Ib	Рекомендація заснована щонайменше на одному рандомізованому контрольованому випробуванні хорошої якості і послідовності вирішення конкретних рекомендацій
Клас В Рівень доказовості IIa, IIb, III	Рекомендація заснована на добре проведеному дослідженні, але ніяких рандомізованих контрольованих досліджень на тему рекомендації
Клас С Рівень доказовості IV	Докази зі звітів експертних комітетів і/або клінічного досвіду поважних спеціалістів

***Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013:***

Рівні доказовості і класи рекомендації використовувалися із застосуванням системи, наведеної в таблиці 4. Положення без позначок вважаються виправданим стандартом клінічної практики за думками експертів та ESMO

**Таблиця 4/ESMO** Рівні доказовості і клас рекомендацій (взято з Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System<sup>a</sup>)

Рівні доказів	
I	Докази, як мінімум з одного великого рандомізованого контрольованого випробування хорошої методологічної якості (низький потенціал для зміщення) або мета-аналізу добре проведених рандомізованих випробувань без неоднорідності
II	Невеликі рандомізовані дослідження або великі рандомізовані дослідження з підозрою на відхилення (нижчої методологічної якості) або мета-аналізів таких випробувань або випробувань з продемонстрованою неоднорідністю
III	Проспективні когортні дослідження
IV	Ретроспективні або дослідження випадок-контроль
V	Дослідження без контрольної групи, повідомлення про випадок, думки експертів
Класи рекомендацій	
A	Переконливі докази з ефективності, але з істотним клінічним ефектом, настійно рекомендується
B	Сильні або помірні докази ефективності, але з обмеженим клінічним ефектом, як правило, рекомендується
C	Недостатні докази ефективності або користі не переважають ризик або недоліки (несприятливі події, витрати...), необов'язкові
D	Помірні докази проти ефективності або з несприятливого результату, як правило, не рекомендується
E	Переконливі докази проти ефективності або несприятливого результату, ніколи не рекомендується

<sup>a</sup>Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 139–144. By permission of the Infectious Diseases Society of America.

**Додаток 2: Підсумок доказів*****Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH:*****Таблиця 1** Результати дослідження, які порівнюють індукційну терапію на основі талідоміду зі звичайною хіміотерапією

Режим лікування (кількість)	Рівень відповіді > ЧВ (%)	ПВ (%)	Посилання

\* ті, де після індукційної терапії виконувалась запланована ТСК

# повідомлена тільки ддЧВ

**Таблиця 2** Результати дослідження II/III фази індукційної терапії бортезомібом/дексаметазоном

	Кількість пацієнтів	Рівень відповіді (%)	ПВ (%)	Кількість пацієнтів, які перейшли на ТСК	Посилання
Бортезоміб/ Бортезоміб-dex (додається, якщо < ЧВ після 2 циклів)	32	88	6	8	Jagannath <i>et al.</i> , 2005b
Бортезоміб і дексаметазон	52	66	21	42 (88%)	Harousseau <i>et al.</i> , 2006
Бортезоміб чергується з дексаметазоном	40	65	12.5	37	Rosiñol <i>et al.</i> , 2007
PAD	21	95	24	18 (18/21)	Oakervee <i>et al.</i> , 2005
Бортезоміб– Doxil-DEX	30	89	32**	17/30	Jakubowiak <i>et al.</i> , 2006
VCD	30 0	84	10	Н/д	Einsele <i>et al.</i> , 2009
СуBORD	33	88	39**	23/33	Reeder <i>et al.</i> , 2009

	Кількість пацієнтів	Рівень відповіді (%)	ПВ (%)	Кількість пацієнтів, які перейшли на ТСК	Посилання
Бортезоміб і дексаметазон проти VAD	48 2	78,5 проти 62.8 (p=0,0003)	5,8% проти 1,4% (p=0,012)		Harousseau <i>et al.</i> , у пресі
PAD проти VAD	30 0	85 проти 59	5 проти 1	Н/д	Sonneveld <i>et al.</i> , 2008
TD проти VTD проти VMCP/VBAP/ Бортезоміб	29 0	64 проти 82 проти 75	14 проти 29 проти 25	177	Rosiñol <i>et al.</i> , 2009

\*\* лише повідомлені ПВ/бПВ

**Таблиця 3** Результати дослідження II фази леналідоміда і дексаметазона +/- в якості індукційної терапії

	Кількість пацієнтів	Рівень відповіді	Рівень ПВ	Посилання

\* після 4 курсів лікування (90 з цих пацієнтів перейшли до трансплантації стовбурових клітин)

**Таблиця 4 Результати досліджень, що вивчають комбінації за участю 2 або більше нових препаратів в якості індукційної терапії до ТСК**

	Кількість пацієнтів	Рівень відповіді	ПВ	Тип дослідження	Посилання
TD проти VTD проти VBMSP/VBAP, що чергується з Velcade	290	64 проти 82 проти 75	14 проти 29 проти 25	III фаза	Rosiñol <i>et al.</i> , 2009
VTD проти TD	474	92 проти 78,5% P<0,001	19 проти 5% P<0,001	III фаза	Cavo <i>et al.</i> , 2009
RVD	66	98	36 ПВ + бПВ	I/II фаза	Richardson <i>et al.</i> , 2009
VDCR	33	94	15	Рандомізоване I/II фази	Kumar <i>et al.</i> , 2009b

**Таблиця 5 Резюме рандомізованих випробувань, що порівнюють МРТ з МР в якості індукційної терапії у хворих похилого віку**

Дослідження	Режим	Кількість пацієнтів	ПВ (%)	>ЧВ(%)	Середнє ВБП (місяців)	Середнє ЗВ (місяців)
IFM 99-06 (Facon <i>et al.</i> , 2007)	MPT vs	125	13	76	27,5	51,6
	MP vs	196	2	35	17,8	33,2
	MEL100*	126	18	65	19,4	38,3
IFM 01-01 (Hulin, 2009)	MPT vs	113	7	61	24,1	45,3
	MP	116	1	31	19	27,7
(Gulbrandsen <i>et al.</i> , 2008)	MPT vs	357 оцінених	6 3***	42 28	16 14	29 33
HOVON 49 дослідження (Wijermans <i>et al.</i> , 2008)	MPT vs	165	2	66	13	37
	MP	168	2	47	9	30
GIMEMA (Palumbo <i>et al.</i> , 2006), оновлено в (Palumbo <i>et al.</i> , 2008a)	MPT vs	129	15.5	76	21,8	45,0
	MP	126	2	48	14,5	47,6

\* це дослідження включало 3-сторонню рандомізацію, включаючи групу, що складається зі стандартної індукційної терапії, після якої слідували середні дози мелфалану і вивільнення стовбурових клітин

\* лише повідомлені ПВ/ бПВ

**Таблиця 6 Резюме рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнюють традиційну хіміотерапію з високодозовими терапіями і ТАСК**

Дослідження	Кількість пацієнтів	БПВ (середня, місяці)	ЗВ (середня, місяці)	Посилання
<b>IFM90</b> Звичайна ТСК	100 100	8% @ 7 років 16% @ 7 років	25% @ 7 років 43% @ 7 років	Attal <i>et al</i> , 1996; Harousseau <i>et al.</i> , 2005
<b>MRC Myeloma VII</b> Звичайна ТСК	200 201	32 54	20 42	Child <i>et al.</i> , 2003
<b>MAG91</b> Звичайна ТСК	91 94	13 39	64 65	Fermand <i>et al.</i> , 1998
<b>РЕТНЕМА</b> Звичайна ТСК	83 81	34 43	67 67	Blade <i>et al.</i> , 2001

**Таблиця 7 Результати проспективного «біологічно рандомізованого» дослідження тандемної аутотрансплантації порівняно з алоТСК ЗІ (адаптовано з (Gerwitz, 2009) ASH Education Book, з дозволу)**

Група співпраці	Пацієнти (n)	ПВ (%)	БПВ (місяці)	ЗВ (місяці)	Р-значення

\* пацієнти з низьким ризиком захворювань, як визначено шляхом наявності делеції 13q за FISH разом з підвищеним бета2-мікроглобуліном (> 3 мг/л)

\*\* пацієнти, які не змогли досягти принаймні близько повної відповіді (БПВ) після першої ТАСК

# пацієнти були біологічно рандомізовані на отримання або алоТСК ЗІ після першої ТАСК або підтримуючої терапії

З = значне значення р

НЗ = незначне значення р

Таблиця 8 Резюме обраних повідомлених серій алоТСК при ММ

<b>FI AlloSCT</b>						
Режим кондиціонування	Кількість пацієнтів	ПВ	ПЛС	БПВ (%)	ЗВ (%)	Посилання
Циклофосфамід/ТОТ	39	47,2	31,5	13,3 (5 p.)	28,1 (5 p.)	Hunter et al., 2005
Мелфалан/ТОТ	78	54,7	35,3	36,2 (5 p.)	44,1 (5 p.)	Hunter et al., 2005
Bu/Cyclo/ТОТ	15	53,3	17	31 (6 p.)	77 (6 p.)	Kroger et al., 2003
Cyclo/ТОТ (+/- ідарубіцин)	53	19	34	середня 18 міс.	середня 25 міс.	Lokhorst et al., 2003
Cyclo/ТОТ			53	22 (7 p.)	39 (7 p.)	Barlogie et al., 2006a
Mel/ТОТ	72	38	22	31,4 (10 p.)	39,9 (10 p.)	Kuruville et al., 2007

<b>RIC AlloSCT</b>						
Режим кондиціонування	Кількість пацієнтів	ПВ	ПЛС	БПВ (%)	ЗВ (%)	Посилання
Flu/Bu/ATG	41	24	17	41 (2 p.)	62 (2 p.)	Mohty et al., 2004
Flu/ТОТ 200 Гр	52	27	17	29,4 (1,5 p.)	41 (1,5 p.)	Gerull et al., 2005
TACK Flu/ТОТ 200 Гр	16	62	16	36 (3 p.)	62 (3 p.)	Bruno et al., 2007
TACK →Flu/Bu	46	33	11	-	57 (2 p.)	Garhton et al., 2001
TACK →Flu/Mel/ATG	17	73	18	56 (2 p.)	74 (2 p.)	Kroger et al., 2002
TACK →ТОТ 200 Гр	54	57	7	45 (4 p.)	69 (4 p.)	Maloney et al., 2003
TACK →Flu/Bu/ATG	65	62,2	10,9	середня 32 міс.	середня 35 міс.	Garban et al., 2006
TACK→Flu/Mel/ТОТ 200 Гр [без рецидиву/резист.]	45 12	64 -	36 -	13 (3 p.) 80 (3 p.)	36 (3 p.) 80 (3 p.)	Lee et al., 2003

**Скорочення:** МТ–повна інтенсивність/мієлоаблативне кондиціонування; RIC–кондиціонування зниженої інтенсивності; ПЛС–пов'язана з лікуванням смертність; TACK →: Планова тандемна TACK з подальшою АлоТСК; Flu–Флударабін; ТОТ 200 Гр– загальне опромінення однією фракцією; Bu–внутрішньовенний бусульфан; ATG–антитимоцитарний глобулін; Mel: високі дози Мелфалану

**Таблиця 9 Результати рандомізованих проспективних досліджень, що вивчають талідомід в якості потенційної підтримуючої терапії після аутотрансплантації**

Дослідження/ посилання	Кількість пацієнтів	ВБП	ЗВ	Тривалість і доза
IFM 99-02 (Attal <i>et al.</i> , 2006)	597	3-річна 52 % проти 37 % ( $p=0,002$ )	4-річна 87 % проти 77 % ( $p=0,04$ )	Медіана 15 місяців, 200 мг на день
Total Therapy (Barlogie <i>et al.</i> , 2006b)	668	5-річна 56 % проти 41 % ( $p=0,01$ )	Немає переваг	До рецидиву або токсичності, 400 мг на день
Талідомід і преднізолон (Spencer <i>et al.</i> , 2009)	269	3-річна 42 % проти 23 % ( $p<0,001$ )	86 % проти 75 % ( $p=0,004$ )	12 місяців, 200 мг на день



### Додаток 3. Рекомендоване зменшення дозування при різних видах токсичності

#### *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2013, BCSH:*

##### ***Бісфосфонати і функція нирок***

Несприятливий вплив на функцію нирок був зареєстрований в азотовмісних бісфосфонатах (памідронат та золедроновна кислота) і є більш вірогідним, якщо рекомендована доза та швидкість інфузії перевищені (Barri et al, 2004; Berenson et al, 1998; Chang et al, 2003; Rosen et al, 2001). Хоча гостра ниркова дисфункція може бути зворотною, ниркова недостатність внаслідок гострого некрозу канальців може призвести до хронічної ниркової недостатності. Памідронат також був пов'язаний з нефротичним синдромом через розвиток фібропластичного фокального сегментарного гломерулосклерозу, що може призвести до термінальної стадії ниркової недостатності. Пацієнти з уже існуючою нирковою недостатністю, як вважається, особливо чутливі до уражень нирок, при прийомі бісфосфонатів. Важливо перевіряти креатинін перед кожною інфузією памідронової та золедроновної кислоти та утримуватися від введення наступної дози, доки функція нирок не відновиться в межах хоча б 10 % від початкового рівня.

Рекомендації виробника щодо зниження дози при нирковій недостатності на сьогодні полягають у наступному:

##### ***Клодроновна кислота:***

- половина дози, якщо кліренс креатиніну 10–30 мл/хв;
- протипоказана, якщо < 10 мл/хв.

##### ***Памідроновна кислота:***

- більш повільна швидкість інфузії (20 мг/год), якщо ниркова недостатність легкого або помірного ступеня;
- не рекомендується, якщо кліренс креатиніну < 30 мл/хв.

##### ***Золедроновна кислота:***

- зниження дозування рекомендується у пацієнтів з кліренсом креатиніну 30–60 мл/хв;
- не рекомендується, якщо рівень креатиніну > 35 моль/л.

Потенційно це означає, що пацієнтів з важкою нирковою недостатністю, у тому числі на діалізі, не можна лікувати бісфосфонатами.

Однак у SPC памідронової кислоти йдеться, що «Памідронат не слід призначати пацієнтам з важкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), окрім, як у випадку гіперкальціємії, викликаній небезпечними для життя пухлинами, де вигода переважає потенційний ризик», хоча й немає рекомендацій з дозування у цій ситуації.

Крім того, існує широкий клінічний досвід використання 30 мг памідронату у хворих з важкою нирковою недостатністю, і він здається безпечним, якщо його вводити з меншою швидкістю, протягом 2–4 годин. Його слід використовувати після консультації з лікарем. (ступінь Рекомендації C, рівень доказовості IV).

У наступній таблиці представлені рекомендації щодо скорочення дози бісфосфонатів при порушеннях функції нирок.

Кліренс креатиніну	Клодронва кислота	Памідронова кислота	Золедронва кислота

### *Леналідомід і мієлосупресія*

**Таблиця А Корекція дози для леналідоміду**

Початкова денна доза	25 мг
Щоденна доза – 3	5 мг

**Таблиця В Корекція дози леналідоміду при тромбоцитопенії**

Тромбоцити	Дія
Повернення до $>30 \times 10^9/\text{л}$	Відповідь на наступному нижчому рівні дози, не використовуйте дози нижче 5 мг на день

**Таблиця С Корекція дози леналідоміду за нейтропенії**

Нейтрофіли	Дія

Повернення до $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$	Відповідь леналідомід на наступному нижчому рівні дози (рівень дозування 2 або 3) один раз на день. Не використовуйте дозу менше 5 мг один раз на день
---	--

### *Леналідомід і ниркова недостатність*

Враховуючи зростання тромбоцитопенії 3 і 4 рівня у пацієнтів з порушеннями функції нирок, рекомендується ретельний моніторинг тромбоцитів у пацієнтів з підвищеним рівнем креатиніну, і увага звертається на важливість корекції дози у зв'язку з нирковою недостатністю (Таблиця Е). Дотепер немає рекомендацій щодо корекції дози у пацієнтів з печінковою недостатністю.

### **Таблиця Д. Рекомендоване скорочення дози леналідоміду при нирковій недостатності**

<b>Функція нирок (CLcr)</b>	<b>Коригування дози</b>
Незначна ниркова недостатність (CLcr $\geq$ 50 мл/хв)	25 мг один раз на день (повна доза)
Середня ниркова недостатність ( $30 \leq$ CLcr < 50 мл/хв)	10 мг один раз на день
Важка ниркова недостатність (CLcr < 30 мл/хв, не потребує діалізу)	15 мг через день
Термінальна стадія ниркової недостатності (ESRD) (CLcr < 30 мл/хв, потребує діалізу)	5 мг один раз на день (після діалізу у дні діалізу)



ВТОМА				

\*сатурація кисню

**Ім'я**..... **Підпис:**.....

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

**Джерело: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma, 2013**

1. Aitchison, R.G., Reilly, I.A., Morgan, A.G. & Russell, N.H. (1990) Vincristine, adriamycin and high dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *British Journal of Cancer*, 61, 765-766.
2. Al-Quran, S.Z., Yang, L., Magill, J.M., Braylan, R.C. & Douglas-Nikitin, V.K. (2007) Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. *Human Pathology*, 38, 1779-1787.
3. Alexanian, R., Barlogie, B. & Tucker, S. (1990) VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *American Journal of Hematology*, 33, 86-89.
4. Alexanian, R., Dimopoulos, M.A., Delasalle, K. & Barlogie, B. (1992) Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood*, 80, 887-890.
5. Alexanian, R., Dimopoulos, M., Hester, J., Delasalle, K. & Champlin, R. (1994a) Early myeloablative therapy for multiple myeloma. *Blood*, 84, 4278-4282.
6. Alexanian, R., Dimopoulos, M., Smith, T., Delasalle, K., Barlogie, B. & Champlin, R. (1994b) Limited value of myeloablative therapy for late multiple myeloma. *Blood*, 83, 512-516.
7. Anderson, K.C. (2006) Advances in drug development: New drugs for multiple myeloma. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, 4, 592-594.
8. Attal, M., Harousseau, J.L., Stoppa, A.M., Sotto, J.J., Fuzibet, J.G., Rossi, J.F., Casassus, P., Maisonneuve, H., Facon, T., Ifrah, N., Payen, C. & Bataille, R. (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. New England Journal of Medicine*, 335, 91-97.
9. Attal, M., Harousseau, J.L., Facon, T., Guilhot, F., Doyen, C., Fuzibet, J.G., Monconduit, M., Hulin, C., Caillot, D., Bouabdallah, R., Voillat, L., Sotto, J.J., Grosbois, B. & Bataille, R. (2003) Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 349, 2495-2502.
10. Attal, M., Harousseau, J.L., Leyvraz, S., Doyen, C., Hulin, C., Benboubker, L., Yakoub Agha, I., Bourhis, J.H., Garderet, L., Pegourie, B., Dumontet, C., Renaud, M., Voillat, L., Berthou, C., Marit, G., Monconduit, M., Caillot, D., Grosbois, B., Avet-Loiseau, H., 2013 update of 2010 Guideline Page 50 of 99
11. Moreau, P. & Facon, T. (2006) Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 108, 3289-3294.
12. Attal, M., Cristini, C., Marit, G., Caillot, D., Facon, T., Hulin, C., Moreau, P., Mathiot, C., Avet-Loiseau, H. & Harousseau, J.L. (2010) Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 15s (abstract 8018).
13. Augustson, B.M., Begum, G., Dunn, J.A., Barth, N.J., Davies, F., Morgan, G., Behrens, J., Smith, A., Child, J.A. & Drayson, M.T. (2005) Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 9219-9226.
14. Avet-Loiseau, H., Garand, R., Lode, L., Robillard, N. & Bataille, R. (2003a) 14q32 Translocations discriminate IgM multiple myeloma from Waldenstrom's macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*, 30, 153-155.

15. Avet-Loiseau, H., Garand, R., Lode, L., Harousseau, J.L. & Bataille, R. (2003b) Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. *Blood*, 101, 1570-1571.
16. Avet-Loiseau, H., Moreau, P., Mathiot, C., Charbonnel, C., Caillot, D., Facon, T., Attal, M., Benboubker, L., Hulin, C., Marit, G., Minvielle, S. & Harousseau, J.-L. (2009) Induction with velcade/dexamethasone partially overcomes the poor prognosis of t(4;14), but not that of del(17p), in young patients with multiple myeloma. . *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, Abstract 957.
17. Badros, A., Barlogie, B., Siegel, E., Morris, C., Desikan, R., Zangari, M., Fassas, A., Anaissie, E., Munshi, N. & Tricot, G. (2001a) Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *British Journal of Haematology*, 114, 600-607.
18. Badros, A., Barlogie, B., Siegel, E., Roberts, J., Langmaid, C., Zangari, M., Desikan, R., Shaver, M.J., Fassas, A., McConnell, S., Muwalla, F., Barri, Y., Anaissie, E., Munshi, N. & Tricot, G. (2001b) Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *British Journal of Haematology*, 114, 822-829.
19. Barlogie, B., Jagannath, S., Vesole, D.H., Naucke, S., Cheson, B., Mattox, S., Bracy, D., Salmon, S., Jacobson, J., Crowley, J. & Tricot, G. (1997) Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 89, 789-793.
20. Barlogie, B., Desikan, R., Eddlemon, P., Spencer, T., Zeldis, J., Munshi, N., Badros, A., Zangari, M., Anaissie, E., Epstein, J., Shaughnessy, J., Ayers, D., Spoon, D. & Tricot, G. (2001) Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*, 98, 492-494.
21. Barlogie, B., Kyle, R.A., Anderson, K.C., Greipp, P.R., Lazarus, H.M., Hurd, D.D., McCoy, J., Moore, D.F., Jr., Dakhil, S.R., Lanier, K.S., Chapman, R.A., Cromer, J.N., Salmon, S.E., Durie, B. & Crowley, J.C. (2006a) Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 929-936.
22. Barlogie, B., Tricot, G., Anaissie, E., Shaughnessy, J., Rasmussen, E., van Rhee, F., Fassas, A., Zangari, M., Hollmig, K., Pineda-Roman, M., Lee, C., Talamo, G., Thertulien, R., Kiwan, E., Krishna, S., Fox, M. & Crowley, J. (2006b) Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 354, 1021-1030.
23. Barri, Y.M., Munshi, N.C., Sukumalchantra, S., Abulezz, S.R., Bonsib, S.M., Wallach, J. & Walker, P.D. (2004) Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney International*, 65, 634-641.
24. Belch, A., Shelley, W., Bergsagel, D., Wilson, K., Klimo, P., White, D. & Willan, A. (1988) A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *British Journal of Cancer*, 57, 94-99.
25. Belch, A.R., Bergsagel, D.E., Wilson, K., O'Reilly, S., Wilson, J., Sutton, D., Pater, J., Johnston, D. & Zee, B. (1991) Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 9, 1397-1402.
26. Benson, D.M., Jr., Elder, P.J., Lin, T.S., Blum, W., Penza, S., Avalos, B., Copelan, E. & Farag, S.S. (2007) High-dose melphalan versus busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as preparative regimens for autologous stem cell transplantation in patients

- with multiple myeloma. *Leukemia Research*, 31, 1069-1075.
27. Berenson, J.R., Lichtenstein, A., Porter, L., Dimopoulos, M.A., Bordoni, R., George, S., Lipton, A., Keller, A., Ballester, O., Kovacs, M., Blacklock, H., Bell, R., Simeone, J.F., Reitsma, D.J., Heffernan, M., Seaman, J. & Knight, R.D. (1998) Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 593-602.
  28. Berenson, J.R., Rosen, L.S., Howell, A., Porter, L., Coleman, R.E., Morley, W., Dreicer, R., Kuross, S.A., Lipton, A. & Seaman, J.J. (2001) Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*, 91, 1191-1200.
  29. Berenson, J.R., Crowley, J.J., Grogan, T.M., Zangmeister, J., Briggs, A.D., Mills, G.M., Barlogie, B. & Salmon, S.E. (2002) Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood*, 99, 3163-3168.
  30. Bird, J.M., Fuge, R., Sirohi, B., Apperley, J.F., Hunter, A., Snowden, J., Mahendra, P., Milligan, D., Byrne, J., Littlewood, T., Fegan, C., McQuaker, G., Pagliuca, A., Johnson, P., Rahemtulla, A., Morris, C. & Marks, D.I. (2006) The clinical outcome and toxicity of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with myeloma or amyloid and severe renal impairment: a British Society of Blood and Marrow Transplantation study. *British Journal of Haematology*, 134, 385-390.
  31. Bird, J., Behrens, J., Westin, J., Turesson, I., Drayson, M., Beetham, R., D'Sa, S., Soutar, R., Waage, A., Gulbrandsen, N., Gregersen, H. & Low, E. (2009) UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *British Journal of Haematology*, 147, 22-42.
  32. Bjorkstrand, B., Lacobelli, S. & Hegenbart, A. (2009) Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus ASCT followed by reduced-intensity conditioning (RIC) allogeneic SCT with identical sibling donor in previously untreated multiple myeloma (MM): a prospective controlled trial by the EBMT. *Bone Marrow Transplantation* (abstract), 43, 223.
  33. Blade, J. & Kyle, R.A. (1994) IgD monoclonal gammopathy with long-term follow-up. *British Journal of Haematology*, 88, 395-396.
  34. Blade, J., Samson, D., Reece, D., Apperley, J., Bjorkstrand, B., Gahrton, G., Gertz, M., Giralt, S., Jagannath, S. & Vesole, D. (1998) Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *British Journal of Haematology*, 102, 1115-1123.
  35. Blade, J., San Miguel, J.F., Fontanillas, M., Esteve, J., Maldonado, J., Alcala, A., Brunet, S., Garcia-Conde, J., Besalduch, J., Moro, M.J., Fernandez-Calvo, J., Conde, E., Font, L., Gardella, S., Carnero, M., Carbonell, F., Marti, J.M., Hernandez-Martin, J., Ortega, F., Besses, C., Ribera, J.M., Trujillo, J., Escudero, M.L., Rozman, C., Estape, J. & Montserrat, E. (2001) Increased conventional chemotherapy does not improve survival in multiple myeloma: long-term results of two PETHEMA trials including 914 patients. *Hematology Journal*, 2, 272-278.
  36. Boccadoro, M., Brinchen, S., Gaidano, G., Ria, R., Offidani, M., Patriarca, F., Nozzoli, C., Musto, P., Petrucci, M. & Palumbo, A.P. (2010) Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide (VMPT) followed by maintenance with bortezomib and thalidomide (VT) for initial treatment of elderly multiple myeloma patients. *Journal of*



- Clinical Oncology, 28, 15s (abstract 8013).
37. Bradwell, A.R., Carr-Smith, H.D., Mead, G.P., Harvey, T.C. & Drayson, M.T. (2003) Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet*, 361, 489-491.
  38. Brenner, H., Gondos, A. & Pulte, D. (2009) Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010. *Haematologica*, 94, 270-275.
  39. Bruno, B., Rotta, M., Patriarca, F., Mordini, N., Allione, B., Carnevale-Schianca, F., Giaccone, L., Sorasio, R., Omede, P., Baldi, I., Bringhen, S., Massaia, M., Aglietta, M., Levis, A., Gallamini, A., Fanin, R., Palumbo, A., Storb, R., Ciccone, G. & Boccadoro, M. (2007) A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *New England Journal of Medicine*, 356, 1110-1120.
  40. Capria, S., Petrucci, M.T., Pulsoni, A., Ribersani, M., Baldacci, E., de Propriis, M.S. & Meloni, G. (2006) High-dose idarubicin, busulphan and melphalan for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma responsive to DAV chemotherapy: comparison with a historical control. *Acta Haematologica*, 115, 9-14.
  41. Carlson, K., Hjorth, M. & Knudsen, L.M. (2005) Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure--a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment. *British Journal of Haematology*, 128, 631-635.
  42. Cavo, M., Zamagni, E., Tosi, P., Tacchetti, P., Cellini, C., Cangini, D., de Vivo, A., Testoni, N., Nicci, C., Terragna, C., Grafone, T., Perrone, G., Ceccolini, M., Tura, S. & Baccarani, M. (2005) Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood*, 106, 35-39.
  43. Cavo, M., Tosi, P., Zamagni, E., Cellini, C., Tacchetti, P., Patriarca, F., Di Raimondo, F., Volpe, E., Ronconi, S., Cangini, D., Narni, F., Carubelli, A., Masini, L., Catalano, L., Fiacchini, M., de Vivo, A., Gozzetti, A., Lazzaro, A., Tura, S. & Baccarani, M. (2007) Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 2434-2441.
  44. Cavo, M., Tacchetti, P., Patriarca, F., Petrucci, M.T., Pantani, L., Galli, M., Raimondo, F.D., Crippa, C., Bringhen, S., Offidani, M., Narni, F., Montefusco, V., Zamagni, E., Spadano, T., Pescosta, N., Baldini, L., Cellini, C., Caravita, T., Ledda, A., Falcone, A., Tosi, P., Nozzoli, C., Zambello, R., Masini, L., Agostini, P., Fiacchini, M. & Baccarani, M. (2009) A phase III study of double autotransplantation incorporating bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) or thalidomide-dexamethasone (TD) for multiple myeloma: superior clinical outcomes with VTD compared to TD. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, Abstract 351.
  45. Chanan-Khan, A.A., Kaufman, J.L., Mehta, J., Richardson, P.G., Miller, K.C., Lonial, S., Munshi, N.C., Schlossman, R., Tariman, J. & Singhal, S. (2007) Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood*, 109, 2604-2606.
  46. Chang, J.T., Green, L. & Beitz, J. (2003) Renal failure with the use of zoledronic acid. *New England Journal of Medicine*, 349, 1676-1679.
  47. Chen, N., Lau, H., Kong, L., Kumar, G., Zeldis, J.B., Knight, R. & Laskin, O.L. (2007) Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 47, 1466-1475.

48. Child, J.A., Morgan, G.J., Davies, F.E., Owen, R.G., Bell, S.E., Hawkins, K., Brown, J., Drayson, M.T. & Selby, P.J. (2003) High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 348, 1875-1883.
49. Clark, A.D., Shetty, A. & Soutar, R. (1999) Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Reviews*, 13, 79-90.
50. Clark, W.F., Stewart, A.K., Rock, G.A., Sternbach, M., Sutton, D.M., Barrett, B.J., Heidenheim, A.P., Garg, A.X. & Churchill, D.N. (2005) Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 143, 777-784.
51. Cocks, K., Cohen, D., Wisloff, F., Sezer, O., Lee, S., Hippe, E., Gimsing, P., Turesson, I., Hajek, R., Smith, A., Graham, L., Phillips, A., Stead, M., Velikova, G. & Brown, J. (2007) An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, 43, 1670-1678.
52. Coleman, R.E. (1997) Skeletal complications of malignancy. *Cancer*, 80, 1588-1594.
53. Corradini, P., Cavo, M., Lokhorst, H., Martinelli, G., Terragna, C., Majolino, I., Valagussa, P., Boccadoro, M., Samson, D., Bacigalupo, A., Russell, N., Montefusco, V., Voena, C. & Gahrton, G. (2003) Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. *Blood*, 102, 1927-1929.
54. Corral, L.G. & Kaplan, G. (1999) Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 58 Suppl 1, 1107-1113.
55. Crawley, C., Iacobelli, S., Bjorkstrand, B., Apperley, J.F., Niederwieser, D. & Gahrton, G. (2007) Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood*, 109, 3588-3594.
56. Crawley, C., Lalancette, M., Szydlo, R., Gilleece, M., Peggs, K., Mackinnon, S., Juliusson, G., Ahlberg, L., Nagler, A., Shimoni, A., Sureda, A., Boiron, J.M., Einsele, H., Chopra, R., Carella, A., Cavenagh, J., Gratwohl, A., Garban, F., Zander, A., Bjorkstrand, B., Niederwieser, D., Gahrton, G. & Apperley, J.F. (2005) Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*, 105, 4532-4539.
57. Croucher, P.I. & Apperley, J.F. (1998) Bone disease in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 103, 902-910.
58. D'Sa, S., Yong, K., Kyriakou, C., Bhattacharya, S., Peggs, K.S., Foulkes, B., Watts, M.J., Ings, S.J., Ardesna, K.M., Goldstone, A.H. & Williams, C.D. (2004) Etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin successfully cytoreduces resistant myeloma patients and mobilizes them for transplant without adverse effects. *British Journal of Haematology*, 125, 756-765.
59. D'Sa, S., Abildgaard, N., Tighe, J., Shaw, P. & Hall-Craggs, M. (2007) Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *British Journal of Haematology*, 137, 49-63.
60. Davies, F.E., Forsyth, P.D., Rawstron, A.C., Owen, R.G., Pratt, G., Evans, P.A., Richards, S.J., Drayson, M., Smith, G.M., Selby, P.J., Child, J.A. & Morgan, G.J. (2001) The impact of attaining a minimal disease state after high-dose melphalan and

- autologous transplantation for multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 112, 814-819.
61. De Rosa, L., Anghel, G., Pandolfi, A., Riccardi, M., Amodeo, R. & Majolino, I. (2004) Hemopoietic recovery and infectious complications in breast cancer and multiple myeloma after autologous CD34+ cell-selected peripheral blood progenitor cell transplantation. *International Journal of Hematology*, 79, 85-91.
  62. Dimopoulos, M.A., Palumbo, A., Delasalle, K.B. & Alexanian, R. (1994) Primary plasma cell leukaemia. *British Journal of Haematology*, 88, 754-759.
  63. Dimopoulos, M.A., Zervas, K., Kouvatseas, G., Galani, E., Grigoraki, V., Kiamouris, C., Vervessou, E., Samantas, E., Papadimitriou, C., Economou, O., Gika, D., Panayiotidis, P., Christakis, I. & Anagnostopoulos, N. (2001) Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Annals of Oncology*, 12, 991-995.
  64. Dimopoulos, M.A., Hamilos, G., Zomas, A., Gika, D., Efstathiou, E., Grigoraki, V., Poziopoulos, C., Xilouri, I., Zorzou, M.P., Anagnostopoulos, N. & Anagnostopoulos, A. (2004) Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematology Journal*, 5, 112-117.
  65. Dimopoulos, M., Spencer, A., Attal, M., Prince, H.M., Harousseau, J.L., Dmoszynska, A., San Miguel, J., Hellmann, A., Facon, T., Foà, R., Corso, A., Masliak, Z., Olesnyckyj, M., Yu, Z., Patin, J., Zeldis, J.B. & Knight, R.D. (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 357, 2123-2132.
  66. Dimopoulos, M.A., Chen, C., Spencer, A., Niesvizky, R., Attal, M., Stadtmaier, E.A., Petrucci, M.T., Yu, Z., Olesnyckyj, M., Zeldis, J.B., Knight, R.D. & Weber, D.M. (2009a) 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*, 23, 2147-2152.
  67. Dimopoulos, M.A., Richardson, P.G., Schlag, R., Khuageva, N.K., Shpilberg, O., Kastritis, E., Kropff, M., Petrucci, M.T., Delforge, M., Alexeeva, J., Schots, R., Masszi, T., Mateos, M.V., Deraedt, W., Liu, K., Cakana, A., van de Velde, H. & San Miguel, J.F. (2009b) VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 6086-6093.
  68. Dispenzieri, A., Kyle, R.A., Katzmann, J.A., Therneau, T.M., Larson, D., Benson, J., Clark, R.J., Melton, L.J., 3rd, Gertz, M.A., Kumar, S.K., Fonseca, R., Jelinek, D.F. & Rajkumar, S.V. (2008) Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*, 111, 785-789.
  69. Djulbegovic, B., Wheatley, K., Ross, J., Clark, O., Bos, G., Goldschmidt, H., Cremer, F., Alsina, M. & Glasmacher, A. (2002) Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Systemic Reviews*, 3, CD003188.
  70. Drake, M.B., Iacobelli, S., van Biezen A., Morris C., Apperley J.F., Niederwieser D., Björkstrand B., Gahrton G.; European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Leukemia Net. (2010) Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica*, 95: 804-9
  71. Drayson, M.T., Chapman, C.E., Dunn, J.A., Olujuhungbe, A.B. & MacLennan, I.C. (1998) MRC trial of alpha2b-interferon maintenance therapy in first plateau phase of

- multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *British Journal of Haematology*, 101, 195-202.
72. Drayson, M., Tang, L.X., Drew, R., Mead, G.P., Carr-Smith, H. & Bradwell, A.R. (2001) Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood*, 97, 2900-2902.
  73. Drayson, M., Begum, G., Basu, S., Makkuni, S., Dunn, J., Barth, N. & Child, J.A. (2006) Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood*, 108, 2013-2019.
  74. Drayson, M.T., Behrens, J., Cohen, D.R., Iggo, N., Gregory, W.M., Bell, S.E., Howie, A., Samson, D., Jackson, G.H. & Gaskin, G. (2009) Serum FLC levels can be reduced rapidly; lower levels are associated with renal recovery. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 9 Suppl 1, Abstract 351.
  75. Durie, B.G. (2006) The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *European Journal of Cancer*, 42, 1539-1543.
  76. Durie, B.G. & Salmon, S.E. (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36, 842-854.
  77. Durie, B.G., Harousseau, J.L., Miguel, J.S., Blade, J., Barlogie, B., Anderson, K., Gertz, M., Dimopoulos, M., Westin, J., Sonneveld, P., Ludwig, H., Gahrton, G., Beksac, M., Crowley, J., Belch, A., Boccadaro, M., Cavo, M., Turesson, I., Joshua, D., Vesole, D., Kyle, R., Alexanian, R., Tricot, G., Attal, M., Merlini, G., Powles, R., Richardson, P., Shimizu, K., Tosi, P., Morgan, G. & Rajkumar, S.V. (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20, 1467-1473.
  78. Einsele, H., Liebisch, P., Langer, C., Kropff, M., Wandt, H., Jung, W., Kröger, N., Engelhardt, M., Ostermann, H., Mügge, L.-O., Wolf, H.-H., Hart, C., Metzner, B., Kaufmann, M., Gramatzki, M., Hertenstein, B., Fischer, T., Weisel, K., Dölken, G., Brugger, W., Gollasch, H., Maschmeyer, G., Pfreundschuh, M., Schmitz, N., Sezer, O., Heidemann, E., Jäger, E., Kahl, C., Kiani, A., Dechow, T., Rösler, W., Simon, J.P., Dürk, H., Pflüger, K.H., Bentz, M., Hess, G., Mergenthaler, H.-G., Straka, C., Hempel, D., Salwender, H.-J., Fingerle-Rowson, G. & Knop, S. (2009) Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa trial). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, Abstract 131.
  79. Eleutherakis-Papaiakovou, V., Bamias, A., Gika, D., Simeonidis, A., Pouli, A., Anagnostopoulos, A., Michali, E., Economopoulos, T., Zervas, K. & Dimopoulos, M.A. (2007) Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leukemia and Lymphoma*, 48, 337-341.
  80. Endo, T., Okumura, H., Kikuchi, K., Munakata, J., Otake, M., Nomura, T. & Asakawa, H. (1981) Immunoglobulin E (IgE) multiple myeloma: a case report and review of the literature. *American Journal of Medicine*, 70, 1127-1132.
  81. Eriksson, T., Hoglund, P., Turesson, I., Waage, A., Don, B.R., Vu, J., Scheffler, M. & Kaysen, G.A. (2003) Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 55, 1701-1706.
  82. Facon, T., Mary, J.Y., Hulin, C., Benboubker, L., Attal, M., Pegourie, B., Renaud, M., Harousseau, J.L., Guillermin, G., Chateaux, C., Dib, M., Voillat, L., Maisonneuve, H.,

- Troncy, J., Dorvaux, V., Monconduit, M., Martin, C., Casassus, P., Jaubert, J., Jardel, H., Doyen, C., Kolb, B., Anglaret, B., Grosbois, B., Yakoub-Agha, I., Mathiot, C. & Avet-Loiseau, H. (2007) Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*, 370, 1209-1218.
83. Femand, J.P., Ravaud, P., Chevret, S., Divine, M., Leblond, V., Belanger, C., Macro, M., Pertuiset, E., Dreyfus, F., Mariette, X., Boccacio, C. & Brouet, J.C. (1998) High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*, 92, 3131-3136.
84. Feyler, S., Rawstron, A., Jackson, G., Snowden, J.A., Cocks, K. & Johnson, R.J. (2007) Thalidomide maintenance following high-dose therapy in multiple myeloma: a UK myeloma forum phase 2 study. *British Journal of Haematology*, 139, 429-433.
85. Feyler, S., O'Connor, S.J., Rawstron, A.C., Subash, C., Ross, F.M., Pratt, G., Drayson, M.T., Ashcroft, J., Cook, G. & Owen, R.G. (2008) IgM myeloma: a rare entity characterized by a CD20-CD56-CD117- immunophenotype and the t(11;14). *British Journal of Haematology*, 140, 547-551.
86. Fietz, T., Rieger, K., Dimeo, F., Blau, I.W., Thiel, E. & Knauf, W.U. (2004) Stem cell mobilization in multiple myeloma patients: do we need an age-adjusted regimen for the elderly? *Journal of Clinical Apheresis*, 19, 202-207.
87. Finnegan, D.P., Kettle, P., Drake, M., Matthews, C., Alexander, H.D., Popat, R., Cavanagh, J.D., Wachsman, W. & Morris, T.C. (2006) Bortezomib is effective in primary plasma cell leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, 47, 1670-1673.
88. Fonseca, R., Van Wier, S.A., Chng, W.J., Ketterling, R., Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Bergsagel, P.L., Rajkumar, S.V., Greipp, P.R., Litzow, M.R., Price-Troska, T., Henderson, K.J., Ahmann, G.J. & Gertz, M.A. (2006) Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia*, 20, 2034-2040.
89. Fonseca, R., Bergsagel, P.L., Drach, J., Shaughnessy, J., Gutierrez, N., Stewart, A.K., Morgan, G., Van Ness, B., Chesi, M., Minvielle, S., Neri, A., Barlogie, B., Kuehl, W.M., Liebisch, P., Davies, F., Chen-Kiang, S., Durie, B.G., Carrasco, R., Sezer, O., Reiman, T., Pilarski, L. & Avet-Loiseau, H. (2009) International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 23, 2210-2221.
90. Fritz, E. & Ludwig, H. (2000) Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Annals of Oncology*, 11, 1427-1436.
91. Gahrton, G., Tura, S., Ljungman, P., Belanger, C., Brandt, L., Cavo, M., Facon, T., Granena, A., Gore, M., Gratwohl, A., Löwenberg, B., Nikoskelainen, J., Reiffers, J.J., Samson, D., Verdonck, L. & Volin, L. for the European Group for Bone Marrow Transplantation (1991) Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 325, 1267-1273.
92. Gahrton, G., Svensson, H., Cavo, M., Apperly, J., Bacigalupo, A., Bjorkstrand, B., Blade, J., Cornelissen, J., de Laurenti, A., Facon, T., Ljungman, P., Michallet, M., Niederwieser, D., Powles, R., Reiffers, J., Russell, N.H., Samson, D., Schaefer, U.W., Schattenberg, A., Tura, S., Verdonck, L.F., Vernant, J.P., Willemze, R. & Volin, L.

- (2001) Progress in allogenic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *British Journal of Haematology*, 113, 209-216.
93. Garban, F., Attal, M., Michallet, M., Hulin, C., Bourhis, J.H., Yakoub-Agha, I., Lamy, T., Marit, G., Maloisel, F., Berthou, C., Dib, M., Caillot, D., Deprijck, B., Ketterer, N., Harousseau, J.L., Sotto, J.J. & Moreau, P. (2006) Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*, 107, 3474-3480.
  94. Garcia-Sanz, R., Orfao, A., Gonzalez, M., Tabertero, M.D., Blade, J., Moro, M.J., Fernandez-Calvo, J., Sanz, M.A., Perez-Simon, J.A., Rasillo, A. & Miguel, J.F. (1999) Primary plasma cell leukemia: clinical, immunophenotypic, DNA ploidy, and cytogenetic characteristics. *Blood*, 93, 1032-1037.
  95. Garcia-Sanz, R., Gonzalez-Porrás, J.R., Hernandez, J.M., Polo-Zarzuela, M., Sureda, A., Barrenetxea, C., Palomera, L., Lopez, R., Grande-Garcia, C., Alegre, A., Vargas-Pabon, M., Gutierrez, O.N., Rodriguez, J.A. & San Miguel, J.F. (2004) The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 18, 856-863.
  96. Gay, F., Brinchen, S., Genuardi, M., Rossi, D., Ria, R., Romano, A., Ferrara, F., Di Renzo, N., Dominietto, A., Andriani, A., Rizzi, R., Vallone, R., Mele, G., Storti, S., Podda, L., Aitoro, G., Mettivier, V., Annibali, O., Rossini, F., Gentilini, P., Pavone, V., Giuliani, N., Rauco, A.M., Baraldi, A., Capaldi, A., Gherlinzoni, F., Gaidano, G., Boccadoro, M. & Palumbo, A. (2009) The weekly infusion of bortezomib reduces peripheral neuropathy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, Abstract 3887.
  97. Gerull, S., Goerner, M., Benner, A., Hegenbart, U., Klein, U., Schaefer, H., Goldschmidt, H. & Ho, A.D. (2005) Long-term outcome of nonmyeloablative allogeneic transplantation in patients with high-risk multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, 36, 963-969.
  98. Glasmacher, A., Hahn, C., Hoffmann, F., Naumann, R., Goldschmidt, H., von Lilienfeld-Toal, M., Orlopp, K., Schmidt-Wolf, I. & Gorschluter, M. (2006) A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 132, 584-593.
  99. Gore, M.E., Selby, P.J., Viner, C., Clark, P.I., Meldrum, M., Millar, B., Bell, J., Maitland, J.A., Milan, S., Judson, I.R., Tillyer, C., Selby, P.J. & McElwain, T.J.. (1989) Intensive treatment of multiple myeloma and criteria for complete remission. *Lancet*, 2, 879-882.
  100. Greipp, P.R., San Miguel, J., Durie, B.G., Crowley, J.J., Barlogie, B., Blade, J., Boccadoro, M., Child, J.A., Avet-Loiseau, H., Kyle, R.A., Lahuerta, J.J., Ludwig, H., Morgan, G., Powles, R., Shimizu, K., Shustik, C., Sonneveld, P., Tosi, P., Turesson, I. & Westin, J. (2005) International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 3412-3420.
  101. Gulbrandsen, N., Waage, A., Gimsing, P., Turesson, I., Juliusson, G., Abildgaard, N., Bjørkstrand, B., Carlson, K., Dahl, I.M., Forsberg, K., Knudsen, L.M., Nielsen, J.L., Mellqvist, U.H., Nesthus, I., Strandberg, M., Wisløff, F. & Fayers, P. (2008) A randomised placebo controlled study with melphalan/prednisone vs melphalan/prednisone/thalidomide: quality of life and toxicity. *Haematologica*, 95 (S1), Abstract 0209.

102. Harousseau, J.L., Moreau, P., Attal, M., Facon, T. & Avet-Loiseau, H. (2005) Stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 18, 603-618.
103. Harousseau, J.L., Attal, M., Leleu, X., Troncy, J., Pegourie, B., Stoppa, A.M., Hulin, C., Benboubker, L., Fuzibet, J.G., Renaud, M., Moreau, P. & Avet-Loiseau, H. (2006) Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica*, 91, 1498-1505.
104. Harousseau, J.L., Mathiot, C., Attal, M., Marit, G., Caillot, D., Hulin, C., Facon, T., Webb, I., Avet-Loiseau, H. & Moreau, P. (in press) Bortezomib/dexamethasone is superior to vincristine-doxorubicin-dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005/01 phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology*
105. Haslett, P.A., Hanekom, W.A., Muller, G. & Kaplan, G. (2003) Thalidomide and a thalidomide analogue drug costimulate virus-specific CD8+ T cells in vitro. *The Journal of Infectious Diseases*, 187, 946-955.
106. Haubitz, M. & Peest, D. (2006) Myeloma--new approaches to combined nephrological-haematological management. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21, 582-590.
107. Hicks, L.K., Haynes, A.E., Reece, D.E., Walker, I.R., Herst, J.A., Meyer, R.M. & Imrie, K. (2008) A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews*, 34, 442-452.
108. Hideshima, T., Chauhan, D., Shima, Y., Raje, N., Davies, F.E., Tai, Y.T., Treon, S.P., Lin, B., Schlossman, R.L., Richardson, P., Muller, G., Stirling, D.I. & Anderson, K.C. (2000) Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood*, 96, 2943-2950.
109. Hideshima, T., Richardson, P., Chauhan, D., Palombella, V.J., Elliott, P.J., Adams, J. & Anderson, K.C. (2001) The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Research*, 61, 3071-3076.
110. Hjorth, M., Hellquist, L., Holmberg, E., Magnusson, B., Rodjer, S. & Westin, J. (1993) Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I--a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. *European Journal of Haematology*, 50, 95-102.
111. Hughes, M., Soutar, R., Lucraft, H., Owen, R. & Bird, J. (2009) Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma and multiple solitary plasmacytomas: 2009 update [http://www.bcshguidelines.com/pdf/SBP\\_guideline\\_update\\_FINAL\\_190109.pdf](http://www.bcshguidelines.com/pdf/SBP_guideline_update_FINAL_190109.pdf).
112. Hulin, C., Facon, T., Rodon, P., Pegourie, B., Benboubker, L., Doyen, C., Dib, M., Guillermin, G., Salles, B., Eschard, J.P., Lenain, P., Casassus, P., Azaïs, I., Decaux, O., Garderet, L., Mathiot, C., Fontan, J., Lafon, I., Virion, J.M., Moreau, P. (2009) Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 27: 3664-70.
113. Hunter, H.M., Peggs, K., Powles, R., Rahemtulla, A., Mahendra, P., Cavenagh, J., Littlewood, T., Potter, M., Hunter, A., Pagliuca, A., Williams, C.D., Cook, G., Towlson, K., Marks, D.I. & Russell, N.H. (2005) Analysis of outcome following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for myeloma using myeloablative conditioning--

- evidence for a superior outcome using melphalan combined with total body irradiation. *British Journal of Haematology*, 128, 496-502.
114. Hutchison, C.A., Plant, T., Drayson, M., Cockwell, P., Kountouri, M., Basnayake, K., Harding, S., Bradwell, A.R. & Mead, G. (2008) Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrology*, 22, 9-11.
  115. Iggo, N., Winearls, C.G. & Davies, D.R. (1997) The development of cast nephropathy in multiple myeloma. *Quarterly Journal of Medicine*, 90, 653-656.
  116. International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the *British Journal of Haematology*, 121, 749-757.
  117. Jagannath, S., Barlogie, B., Berenson, J.R., Singhal, S., Alexanian, R., Srkalovic, G., Orłowski, R.Z., Richardson, P.G., Anderson, J., Nix, D., Esseltine, D.L. & Anderson, K.C. (2005a) Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer*, 103, 1195-1200.
  118. Jagannath, S., Durie, B.G., Wolf, J., Camacho, E., Irwin, D., Lutzky, J., McKinley, M., Gabayan, E., Mazumder, A., Schenkein, D. & Crowley, J. (2005b) Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 129, 776-783.
  119. Jakubowiak, A.J., Al-Zoubi, A., Kendall, T., Friedman, J., Ahmed, A., Khaled, Y., Mineishi, S. & Kaminski, M.S. (2006) High rate of complete and near complete responses (CR/nCR) after initial therapy with bortezomib (velcade®), doxil®, and dexamethasone (VDD) is further increased after autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 108, Abstract 3093.
  120. Jancelewicz, Z., Takatsuki, K., Sugai, S. & Pruzanski, W. (1975) IgD multiple myeloma. Review of 133 cases. *Archives of Internal Medicine*, 135, 87-93.
  121. Jantunen, E. (2006) Autologous stem cell transplantation beyond 60 years of age. *Bone Marrow Transplantation*, 38, 715-720.
  122. Johnson, W.J., Kyle, R.A., Pineda, A.A., O'Brien, P.C. & Holley, K.E. (1990) Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Archives of Internal Medicine*, 150, 863-869.
  123. Kairemo, K.J., Lindberg, M. & Prytz, M. (1999) IgE myeloma: a case presentation and a review of the literature. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 59, 451-456.
  124. Kapoor, P., Kumar, S., Fonseca, R., Lacy, M.Q., Witzig, T.E., Hayman, S.R., Dispenzieri, A., Buadi, F., Bergsagel, P.L., Gertz, M.A., Dalton, R.J., Mikhael, J.R., Dingli, D., Reeder, C.B., Lust, J.A., Russell, S.J., Roy, V., Zeldenrust, S.R., Stewart, A.K., Kyle, R.A., Greipp, P.R. & Rajkumar, S.V. (2009) Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone. *Blood*, 114, 518-521.
  125. Kastritis, E., Anagnostopoulos, A., Roussou, M., Gika, D., Matsouka, C., Barmparousi, D., Grapsa, I., Psimenou, E., Bamias, A. & Dimopoulos, M.A. (2007) Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica*, 92, 546-549.
  126. Knudsen, L.M., Hippe, E., Hjorth, M., Holmberg, E. & Westin, J. (1994) Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *European Journal of Haematology*, 53, 207-212.



127. Knudsen, L.M., Hjorth, M. & Hippe, E. (2000) Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *European Journal of Haematology*, 65, 175-181.
128. Knudsen, L.M., Nielsen, B., Gimsing, P. & Geisler, C. (2005) Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *European Journal of Haematology*, 75, 27-33.
129. Konduri, K., Sahota, S.S., Babbage, G., Tong, A.W., Kumar, P., Newman, J.T. & Stone, M.J. (2005) Immunoglobulin M myeloma: evaluation of molecular features and cytokine expression. *Clinical Lymphoma*, 5, 285-289.
130. Kröger, N., Sayer, H.G., Schwerdtfeger, R., Kiehl, M., Nagler, A., Renges, H., Zabelina, T., Fehse, B., Ayuk, F., Wittkowsky, G., Schmitz, N. & Zander, A.R. (2002) Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood*, 100, 3919-3924.
131. Kröger, N., Einsele, H., Wolff, D., Casper, J., Freund, M., Derigs, G., Wandt, H., Schäfer-Eckart, K., Wittkowsky, G., Schmitz, N., Krüger, W., Zabelina, T., Renges, H., Ayuk, F., Krüll, A., Zander, A.; German Study- group Multiple Myeloma (DSMM). (2003) Myeloablative intensified conditioning regimen with in vivo T-cell depletion (ATG) followed by allografting in patients with advanced multiple myeloma. A phase I/II study of the German Study-group Multiple Myeloma (DSMM). *Bone Marrow Transplantation* 31, 973-9.
132. Kröger, N., Shimoni, A., Zagrivnaja, M., Ayuk, F., Lioznov, M., Schieder, H., Renges, H., Fehse, B., Zabelina, T., Nagler, A. & Zander, A.R. (2004) Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*, 104, 3361-3363.
133. Kropff, M.H., Lang, N., Bisping, G., Domine, N., Innig, G., Hentrich, M., Mitterer, M., Sudhoff, T., Fenk, R., Straka, C., Heinecke, A., Koch, O.M., Ostermann, H., Berdel, W.E. & Kienast, J. (2003) Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (HyperCDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 122, 607-616.
134. Kumar, S., Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Rajkumar, S.V., Fonseca, R., Geyer, S., Allmer, C., Witzig, T.E., Lust, J.A., Greipp, P.R., Kyle, R.A., Litzow, M.R. & Gertz, M.A. (2004) High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplantation*, 34, 161-167.
135. Kumar, S., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Hayman, S.R., Buadi, F.K., Gastineau, D.A., Litzow, M.R., Fonseca, R., Roy, V., Rajkumar, S.V. & Gertz, M.A. (2007) Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*, 21, 2035-2042.
136. Kumar, S.K., Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Hayman, S.R., Buadi, F.K., Zeldenrust, S.R., Dingli, D., Russell, S.J., Lust, J.A., Greipp, P.R., Kyle, R.A. & Gertz, M.A. (2008a) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 111, 2516-2520.
137. Kumar, S.K., Dingli, D., Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Hayman, S.R., Buadi, F.K., Rajkumar, S.V., Litzow, M.R. & Gertz, M.A. (2008b) Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis. *American Journal of Hematology*, 83, 614-617.

138. Kumar, S., Hayman, S., Buadi, F., Lacy, M., Stewart, K., Allred, J., Lauman, K., McCarty, T., Bergsagel, L., Dingli, D., Fonseca, R., Gertz, M., Greipp, P., Lust, J., Russell, S., Reeder, C., Witzig, T., Zeldenrust, S., Kyle, R., Rajkumar, S.V. & Dispenzieri, A. (2008c) Phase II trial of lenalidomide (revlimid™) with cyclophosphamide and dexamethasone (RCd) for newly diagnosed myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 112, Abstract 91.
139. Kumar, A., Kharfan-Dabaja, M.A., Glasmacher, A. & Djulbegovic, B. (2009a) Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 101, 100-106.
140. Kumar, S., Flinn, I.W., Parameswaran, Hari, N., Callander, N., Noga, S.J., Stewart, A.K., Glass, J., Raje, N., Rifkin, R.M., Shi, H., Webb, I.J., Richardson, P.G. & Rajkumar, S.V. (2009b) Novel three- and four-drug combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide, for newly diagnosed multiple myeloma: encouraging results from the multi-center, randomized, phase 2 EVOLUTION Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, Abstract 127.
141. Kuruvilla J, Shepherd JD, Sutherland HJ, Nevill TJ, Nitta J, Le A, Forrest DL, Hogge DE, Lavoie JC, Nantel SH, Toze CL, Smith CA, Barnett MJ, Song KW (2007). Long-term outcome of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 13, 925-31.
142. Kyle, R.A. (1975) Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clinic Proceedings*, 50, 29-40.
143. Kyle, R.A., Maldonado, J.E. & Bayrd, E.D. (1974) Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. *Archives of Internal Medicine*, 133, 813-818.
144. Kyle, R.A., Gertz, M.A., Witzig, T.E., Lust, J.A., Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S.V., Offord, J.R., Larson, D.R., Plevak, M.E., Therneau, T.M. & Greipp, P.R. (2003) Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 78, 21-33.
145. Kyle, R.A., Remstein, E.D., Therneau, T.M., Dispenzieri, A., Kurtin, P.J., Hodnefield, J.M., Larson, D.R., Plevak, M.F., Jelinek, D.F., Fonseca, R., Melton, L.J., 3rd & Rajkumar, S.V. (2007) Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 356, 2582-2590.
146. Kyriakou, C., Thomson, K., D'Sa, S., Flory, A., Hanslip, J., Goldstone, A.H. & Yong, K.L. (2005) Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 129, 763-770.
147. Lacy, M.Q., Hayman, S.R., Gertz, M.A., Dispenzieri, A., Buadi, F., Kumar, S., Greipp, P.R., Lust, J.A., Russell, S.J., Dingli, D., Kyle, R.A., Fonseca, R., Bergsagel, P.L., Roy, V., Mikhael, J.R., Stewart, A.K., Laumann, K., Allred, J.B., Mandrekar, S.J., Rajkumar, S.V. (2009) Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 27(30):5008-14.
148. Lahtinen, R., Laakso, M., Palva, I., Virkkunen, P. & Elomaa, I. (1992) Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia Group. *Lancet*, 340, 1049-1052.
149. Lahuerta, J.J., Mateos, M.V., Martínez-López, J., Rosiñol, L., Sureda, A., de la Rubia, J., García-Laraña, J., Martínez-Martínez, R., Hernández-García, M.T., Carrera, D., Besalduch, J., de Arriba, F., Ribera, J.M., Escoda, L., Hernández-Ruiz, B., García-

- Frade, J., Rivas-González, C., Alegre, A., Bladé, J. & San Miguel, J.F. (2008) Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 5775-5782.
150. Landgren, O., Kyle, R.A., Pfeiffer, R.M., Katzmann, J.A., Caporaso, N.E., Hayes, R.B., Dispenzieri, A., Kumar, S., Clark, R.J., Baris, D., Hoover, R. & Rajkumar, S.V. (2009)
151. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 113, 5412-5417.
152. Le Blanc, R., Montminy-Metivier, S., Belanger, R., Busque, L., Fish, D., Roy, D.C., Kassis, J., Boileau, J., Lavallee, R., Belanger, D., Letendre, F., Hebert, J., Sauvageau, G., Perreault, C. & Roy, J. (2001) Allogeneic transplantation for multiple myeloma: further evidence for a GVHD-associated graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplantation*, 28, 841-848.
153. Lee CK, Barlogie B, Munshi N, Zangari M, Fassas S, Jacobson J, van Rhee F, Cottler-Fox M, Muwalla F, Tricot G (2003a) DTPACE : an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol*; 21:2732-9.
154. Lee, C.K., Badros, A., Barlogie, B., Morris, C., Zangari, M., Fassas, A., van Rhee, F., Cottler-Fox, M., Jacobson, J., Thertulien, R., Muwalla, F., Mazher, S., Anaissie, E., Tricot, G.. (2003b) Prognostic factors in allogeneic transplantation for patients with high-risk multiple myeloma after reduced intensity conditioning. *Experimental Hematology*. 31, 73-80.
155. Lee, C.K., Zangari, M., Barlogie, B., Fassas, A., van Rhee, F., Thertulien, R., Talamo, G., Muwalla, F., Anaissie, E., Hollmig, K. & Tricot, G. (2004) Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplantation*, 33, 823-828.
156. Lokhorst, H.M., Segeren, C.M., Verdonck, L.F., van der Holt, B., Raymakers, R., van Oers, M.H., Barge, R.M., Schouten, H.C., Westveer, P.H., Steijaert, M.M., Cornelissen, J.J. & Sonneveld, P. (2003) Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 1728-1733.
157. Lokhorst, H.M., Wu, K., Verdonck, L.F., Laterveer, L.L., van de Donk, N.W., van Oers, M.H., Cornelissen, J.J. & Schattenberg, A.V. (2004) The occurrence of graft-versus-host disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. *Blood*, 103, 4362-4364.
158. Lokhorst, H., Sonneveld, P. & Van der Holt, B. (2008) Donor versus no donor analysis of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON 50/54 study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 112, 461.
159. Lokhorst, H.M., van der Holt, B., Zweegman, S., Vellenga, E., Croockewit, S., van Oers, M.H., von dem Borne, P., Wijermans, P., Schaafsma, R., de Weerd, O., Wittebol, S., Delforge, M., Berenschot, H., Bos, G.M., Jie, K.S., Sinnige, H., van Marwijk-Kooy, M., Joosten, P., Minnema, M.C., van Ammerlaan, R. & Sonneveld, P. (2010) Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group (HOVON). A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*, 115, 1113-1120.

160. Lonial, S. & Cavenagh, J. (2009) Emerging combination treatment strategies containing novel agents in newly diagnosed multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 145, 681-708.
161. Ludwig H., Hajek, R., Tóthová, E., Drach, J., Adam, Z., Labar, B., Egyed, M., Spicka, I., Gisslinger, H., Greil, R., Kuhn, I., Zojer, N. & Hinke, A. (2009a) Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*, 113, 3435-3442.
162. Ludwig H., Adam Z., Greil R., Tthov E., Keil F., Zojer N., Thaler J., Gisslinger H., Egyed M., Lang A. (2009b) Reversal of acute renal impairment by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone (BDD) in multiple myeloma. Results from a Phase II study. *Haematologica*. 94, 154 (abstract 0385).
163. Macro, M., Divine, M., Uzunhan, Y., Jaccard, A., Bouscary, D., Leblond, V., Janvier, M., Genet, P., Castaigne, S., Royer, B., Allard, C., Chevret, S. & Fermanand, J.-P. (2006) Dexamethasone+thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as a pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma (MM): A randomized trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 108, Abstract 57.
164. Major, P., Lortholary, A., Hon, J., Abdi, E., Mills, G., Menssen, H.D., Yunus, F., Bell, R., Body, J., Quebe-Fehling, E. & Seaman, J. (2001) Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 558-567.
165. Maloney, D.G., Molina, A.J., Sahebi, F., Stockerl-Goldstein, K.E., Sandmaier, B.M., Bensinger, W., Storer, B., Hegenbart, U., Somlo, G., Chauncey, T., Bruno, B., Appelbaum, F.R., Blume, K.G., Forman, S.J., McSweeney, P. & Storb, R. (2003) Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*, 102, 3447-3454.
166. Mark, T., Stern, J., Furst, J.R., Jayabalan, D., Zafar, F., LaRow, A., Pearse, R.N., Harpel, J., Shore, T., Schuster, M.W., Leonard, J.P., Christos, P.J., Coleman, M. & Niesvizky, R. (2008) Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 14, 795-798.
167. Mateos, M.V., Hernández, J.M., Hernández, M.T., Gutiérrez, N.C., Palomera, L., Fuertes, M., Garcia-Sanchez, P., Lahuerta, J.J., de la Rubia, J., Terol, M.J., Sureda, A., Bargay, J., Ribas, P., Alegre, A., de Arriba, F., Oriol, A., Carrera, D., García-Laraña, J., García-Sanz, R., Bladé, J., Prósper, F., Mateo, G., Esseltine, D.L., van de Velde, H. & San Miguel, J.F. (2008) 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*, 93, 560-565.
168. Mateos, M.V., Oriol, A., Martínez-López, J., Gutiérrez, N., Teruel, A., de Paz, R., García-Laraña, J., Bengoechea, E., Martín, A., Mediavilla, J.D., Palomera, L., de Arriba, F., González, Y., Hernández, J.M., Sureda, A., Bello, J.L., Bargay, J., Peñalver, F.J., Ribera, J.M., Martín-Mateos, M.L., García-Sanz, R., Cibeira, M.T., Ramos, M.L., Vidriales, M.B., Paiva, B., Montalbán, M.A., Lahuerta, J.J., Bladé, J. & Miguel, J.F. (2010) 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 Oncology*, 11: 934-41.
169. McCarthy, P.L., Owzar, K., Anderson, K.C., Hofmeister, C.C., Hassoun, H., Hurd, D.D., Stadtmauer, E.A., Giralt, S., Hars, V. & Linker, C.A. (2010) Phase III intergroup

- study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 15s (abstract 8017).
170. McCloskey, E.V., MacLennan, I.C., Drayson, M.T., Chapman, C., Dunn, J. & Kanis, J.A. (1998) A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *British Journal of Haematology*, 100, 317-325.
  171. McCloskey, E.V., Dunn, J.A., Kanis, J.A., MacLennan, I.C. & Drayson, M.T. (2001) Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 113, 1035-1043.
  172. McElwain, T.J. & Powles, R.L. (1983) High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*, 2, 822-824
  173. Mead, G.P. & Drayson, M.T. (2009) Sensitivity of serum free light chain measurement of residual disease in multiple myeloma patients. *Blood*, 114, 1717.
  174. Mead, G.P., Carr-Smith, H.D., Drayson, M.T., Morgan, G.J., Child, J.A. & Bradwell, A.R. (2004) Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 126, 348-54.
  175. Mehta, J. & Singhal, S. (2003) Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 29, 467-471.
  176. Menssen, H.D., Sakalova, A., Fontana, A., Herrmann, Z., Boewer, C., Facon, T., Lichinitser, M.R., Singer, C.R., Euler-Ziegler, L., Wetterwald, M., Fiere, D., Hrubisko, M., Thiel, E. & Delmas, P.D. (2002) Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 2353-2359.
  177. Mikhael, J.R., Samiee, S., Stewart, A.K., Chen, C., Trudel, S., Franke, N., Winter, A., Chang, H. & Reece, D.E. (2004) Outcome after second autologous stem cell transplantation as salvage therapy in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 104, Abstract 943.
  178. Mohty, B., El-Cheikh, J., Yakoub-Agha, I., Moreau, P., Harousseau, J.L. & Mohty, M. (2010) Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica*, 95, 311-319.
  179. Mohty, M., Boiron, J.M., Damaj, G., Michallet, A.S., Bay, J.O., Faucher, C., Perreau, V., Bilger, K., Coso, D., Stoppa, A.M., Tabrizi, R., Gastaut, J.A., Michallet, M., Maraninchi, D. & Blaise, D. (2004) Graft-versus-myeloma effect following antithymocyte globulin-based reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 34, 77-84.
  180. Moreau, P., Facon, T., Attal, M., Hulin, C., Michallet, M., Maloisel, F., Sotto, J.J., Guilhot, F., Marit, G., Doyen, C., Jaubert, J., Fuzibet, J.G., Francois, S., Benboubker, L., Monconduit, M., Voillat, L., Macro, M., Berthou, C., Dorvaux, V., Pignon, B., Rio, B., Matthes, T., Casassus, P., Caillot, D., Najman, N., Grosbois, B., Bataille, R. & Harousseau, J.L. (2002) Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*, 99, 731-735.
  181. Morgan, G.I., Davies, F.E., Gregory, W.M., Bell, S.E., Szubert, A.J., Cocks, K., Navarro Coy, N., Drayson, M.T., Owen, R.G., Ross, F.M., Jackson, G.H. & Child, J.A. (2009) The addition of thalidomide to the induction treatment of newly presenting

- myeloma patients increases the CR rate which is likely to translate into improved PFS and OS. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 114, 352.
182. Morgan G., Davies F., Gregory W., Bell S.E., Szubert A., Navarro Coy N., Drayson M., Owen R.G., Jackson G.H., Child J.A. (2010 ) Evaluating the effects of zoledronic acid (ZOL) on overall survival (OS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): Results of the Medical Research Council (MRC) Myeloma IX study *J Clin Oncol* 28:7s, (suppl; abstr 8021)
  183. Morris, C., Iacobelli, S., Brand, R., Bjorkstrand, B., Drake, M., Niederwieser, D. & Gahrton, G. (2004) Benefit and timing of second transplantations in multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation registry study. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 1674-1681.
  184. Morris, C.L., Siegel, E., Barlogie, B., Cottler-Fox, M., Lin, P., Fassas, A., Zangari, M., Anaissie, E. & Tricot, G. (2003) Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (>= 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen. *British Journal of Haematology*, 120, 413-423.
  185. Morris, C., Drake, M., Apperley, J., Iacobelli, S., van Biezen, S., Bjorkstrand, B., Goldschmidt, H., Jouet, J.P., Harousseau, J-L, Morgan, G., de Witte, T., Niederwieser, D., Gahrton, G. for the myeloma subcommittee of the chronic leukaemia working party of the EBMT (2010) Efficacy and outcome of autologous transplantation in rare myelomas. *Haematologica*, in press
  186. MRC working party on leukaemia in adults (1984) Analysis and management of renal failure in fourth MRC myelomatosis trial.. *British Medical Journal*, 288, 1411-1416.
  187. Mulligan, G., Mitsiades, C., Bryant, B., Zhan, F., Chng, W.J., Roels, S., Koenig, E., Fergus, A., Huang, Y., Richardson, P., Trepicchio, W.L., Broyl, A., Sonneveld, P., Shaughnessy, J.D., Jr., Bergsagel, P.L., Schenkein, D., Esseltine, D.L., Boral, A. & Anderson, K.C. (2007) Gene expression profiling and correlation with outcome in clinical trials of the proteasome inhibitor bortezomib. *Blood*, 109, 3177-3188.
  188. Munshi, N.C., Avet-Loiseau, H. & Anderson, K.C. (2009) Guidelines for Risk Stratification in Multiple Myeloma . Report of the 2009 International Myeloma Workshop Consensus Panel 2.  
<http://www.mw-delhi09.com/spargoDocs/Consensuspaneltwo.pdf>.
  189. Musto, P., Falcone, A., Sanpaolo, G., Bodenizza, C., Cascavilla, N., Melillo, L., Scalzulli, P.R., Dell'Olio, M., La Sala, A., Mantuano, S., Nobile, M. & Carella, A.M. (2003) Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated myeloma: results of a randomized trial. *Leukemia and Lymphoma*, 44, 1545-1548.
  190. Musto, P., Petrucci, M.T., Bringhen, S., Guglielmelli, T., Caravita, T., Bongarzone, V., Andriani, A., D'Arena, G., Balleari, E., Pietrantonio, G., Boccadoro, M. & Palumbo, A. (2008) A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*, 113, 1588-1595.
  191. Myeloma Trialists' Collaborative Group. (1998) Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 3832-3842. NCI-CTC [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf)
  192. Ng, A.P., Wei, A., Bhurani, D., Chapple, P., Feleppa, F. & Juneja, S. (2006) The sensitivity of CD138 immunostaining of bone marrow trephine specimens for quantifying marrow involvement in MGUS and myeloma, including samples with a low

- percentage of plasma cells. *Haematologica*, 91, 972-975. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes in haematological cancers-The Manual. (2003b) <http://www.nice.org.uk/docref.asp?d=90429>.
193. Niesvizky, R., Jayabalan, D.S., Christos, P.J., Furst, J.R., Naib, T., Ely, S., Jalbrzikowski, J., Pearse, R.N., Zafar, F., Pekle, K., Larow, A., Lent, R., Mark, T., Cho, H.J., Shore, T., Tepler, J., Harpel, J., Schuster, M.W., Mathew, S., Leonard, J.P., Mazumdar, M., Chen-Kiang, S. & Coleman, M. (2008) BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma. *Blood*, 111, 1101-1109.
  194. Oakervee, H.E., Popat, R., Curry, N., Smith, P., Morris, C., Drake, M., Agrawal, S., Stec, J., Schenkein, D., Esseltine, D.L. & Cavenagh, J.D. (2005) PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 129, 755-762.
  195. O'Connor, O.A., Stewart, A.K., Vallone, M., Molineaux, C.J., Kunkel, L.A., Gerecitano, J.F., Orlowski, R.Z. (2009) A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. *Clinical Cancer Research*, 15: 7085-91.
  196. Orlowski, R.Z., Nagler, A., Sonneveld, P., Bladé, J., Hajek, R., Spencer, A., San Miguel, J., Robak, T., Dmoszynska, A., Horvath, N., Spicka, I., Sutherland, H.J., Suvorov, A.N., Zhuang, S.H., Parekh, T., Xiu, L., Yuan, Z., Rackoff, W. & Harousseau, J.L. (2007) 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. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 3892-3901.
  197. Osterborg, A., Ehrsson, H., Eksborg, S., Wallin, I. & Mellstedt, H. (1989) Pharmacokinetics of oral melphalan in relation to renal function in multiple myeloma patients. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology*, 25, 899-903.
  198. Paiva, B., Vidriales, M.B., Cervero, J., Mateo, G., Perez, J.J., Montalban, M.A., Sureda, A., Montejano, L., Gutierrez, N.C., Garcia de Coca, A., de Las Heras, N., Mateos, M.V., Lopez-Berges, M.C., Garcia-Boyer, R., Galende, J., Hernandez, J., Palomera, L., Carrera, D., Martinez, R., de la Rubia, J., Martin, A., Blade, J., Lahuerta, J.J., Orfao, A. & San Miguel, J.F. (2008) Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood*, 112, 4017-4023.
  199. Palumbo, A., Giaccone, L., Bertola, A., Pregno, P., Bringhen, S., Rus, C., Triolo, S., Gallo, E., Pileri, A. & Boccadoro, M. (2001) Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*, 86, 399-403.
  200. Palumbo, A., Bringhen, S., Petrucci, M.T., Musto, P., Rossini, F., Nunzi, M., Lauta, V.M., Bergonzi, C., Barbui, A., Caravita, T., Capaldi, A., Pregno, P., Guglielmelli, T., Grasso, M., Callea, V., Bertola, A., Cavallo, F., Falco, P., Rus, C., Massaia, M., Mandelli, F., Carella, A.M., Pogliani, E., Liberati, A.M., Dammacco, F., Ciccone, G. & Boccadoro, M. (2004) Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*, 104, 3052-3057.
  201. Palumbo, A., Bringhen, S., Caravita, T., Merla, E., Capparella, V., Callea, V., Cangialosi, C., Grasso, M., Rossini, F., Galli, M., Catalano, L., Zamagni, E., Petrucci, M.T., De Stefano, V., Ceccarelli, M., Ambrosini, M.T., Avonto, I., Falco, P., Ciccone, G., Liberati, A.M., Musto, P. & Boccadoro, M. (2006) Oral melphalan and prednisone

- chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*, 367, 825-831.
202. Palumbo, A., Falco, P., Corradini, P., Falcone, A., Di Raimondo, F., Giuliani, N., Crippa, C., Ciccone, G., Omede, P., Ambrosini, M.T., Gay, F., Bringhen, S., Musto, P., Foa, R., Knight, R., Zeldis, J.B., Boccadoro, M. & Petrucci, M.T. (2007) Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 4459-4465.
  203. Palumbo, A., Bringhen, S., Liberati, A.M., Caravita, T., Falcone, A., V., C., Montanaro, M., Ria, R., Capaldi, A., Zambello, R., Benevolo, G., Derudas, D., Dore, F., Cavallo, F., Gay, F., Falco, P., Ciccone, G., Musto, P., Cavo, M. & Boccadoro, M. (2008a) Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*, 112, 3107-3114.
  204. Palumbo, A., Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Richardson, P.G., San Miguel, J., Barlogie, B., Harousseau, J., Zonder, J.A., Cavo, M., Zangari, M., Attal, M., Belch, A., Knop, S., Joshua, D., Sezer, O., Ludwig, H., Vesole, D., Bladé, J., Kyle, R., Westin, J., Weber, D., Bringhen, S., Niesvizky, R., Waage, A., von Lilienfeld-Toal, M., Lonial, S., Morgan, G.J., Orłowski, R.Z., Shimizu, K., Anderson, K.C., Boccadoro, M., Durie, B.G., Sonneveld, P. & Hussein, M.A. (2008b) Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 22, 414-423.
  205. Palumbo, A., Dimopoulos, M.A., Delforge, M., Kropff, M., Foa, R., Yu, Z., Herbein, L., Mei, J., Jacques, C. & Catalano, J. (2009) A phase III study to determine the efficacy and safety of lenalidomide in combination with melphalan and prednisone (MPR) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. . *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, Abstract 613.
  206. Palumbo, A.P., Gay, F., Falco, P., Crippa, C., Montefusco, V., Patriarca, F., Rossini, F., Caltagirone, S., Benevolo, G., Pescosta, N., Guglielmelli, T., Bringhen, S., Offidani, M., Giuliani, N., Petrucci, M.T., Musto, P., Liberati, A.M., Rossi, G., Corradini, P. & followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 800-807.
  207. Penfield, J.G. (2006) Multiple myeloma in end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis*, 19, 329-334.
  208. Perez-Persona, E., Vidriales, M.B., Mateo, G., Garcia-Sanz, R., Mateos, M.V., de Coca, A.G., Galende, J., Martin-Nunez, G., Alonso, J.M., de Las Heras, N., Hernandez, J.M., Martin, A., Lopez-Berges, C., Orfao, A. & San Miguel, J.F. (2007) New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*, 110, 2586-2592.
  209. Perez-Simon, J.A., Martino, R., Alegre, A., Tomas, J.F., De Leon, A., Caballero, D., Sureda, A., Sierra, J. & San Miguel, J.F. (2003) Chronic but not acute graft-versus-host disease improves outcome in multiple myeloma patients after non-myeloablative allogeneic transplantation. *British Journal of Haematology*, 121, 104-108.
  210. Pönisch, W., Rozanski, M., Goldschmidt, H., Hoffmann, F.A., Boldt, T., Schwarzer, A., Ritter, U., Rohrberg, R., Schwalbe, E., Uhlig, J., Zehrfeld, T., Schirmer, V., Haas, A., Kreibich, U., Niederwieser, D.; East German Study Group of Haematology and Oncology (OSHO) (2008) Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or



- conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial. *British Journal of Haematology*, 143:191-200.
211. Pratt, G. (2008) The evolving use of serum free light chain assays in haematology. *British Journal of Haematology*, 141, 413-422.
  212. Raab, M.S., Breitkreutz, I., Hundemer, M., Benner, A., Klaus, J., Hegenbart, U., Moehler, T., Ho, A.D., Zeier, M. & Goldschmidt, H. (2006) The outcome of autologous stem cell transplantation in patients with plasma cell disorders and dialysis-dependent renal failure. *Haematologica*, 91, 1555-1558.
  213. Rades, D., Hoskin, P.J., Stalpers, L.J., Schulte, R., Poortmans, P., Veninga, T., Dahm-Daphi, J., Obralic, N., Wildfang, I., Bahrehmand, R., Engenhart-Cabilic, R. & Schild, S.E. (2006) Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 64, 1452-1457.
  214. Rajkumar, S.V., Hayman, S.R., Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Geyer, S.M., Kabat, B., Zeldenrust, S.R., Kumar, S., Greipp, P.R., Fonseca, R., Lust, J.A., Russell, S.J., Kyle, R.A., Witzig, T.E. & Gertz, M.A. (2005) Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*, 106, 4050-4053.
  215. Rajkumar, S.V., Blood, E., Vesole, D., Fonseca, R. & Greipp, P.R. (2006) Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 431-436.
  216. Rajkumar, S.V., Rosinol, L., Hussein, M., Catalano, J., Jedrzejczak, W., Lucy, L., Olesnyckyj, M., Yu, Z., Knight, R., Zeldis, J.B. & Blade, J. (2008) Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 2171-2177.
  217. Rajkumar, S.V., Jacobus, S., Callander, N.S., Fonseca, R., Vesole, D.H., Williams, M.E., Abonour, R., Siegel, D.S., Katz, M. & Greipp, P.R. (2010) 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 Oncology*, 11, 29-37.
  218. Rajkumar, S.V., Harousseau, J.L., Durie, B., Anderson, K.C., Dimopoulos, M., Kyle, R., Blade, J., Richardson, P., Orłowski, R., Siegel, D., Jagannath, S., Facon, T., Avet-Loiseau, H., Lonial, S., Palumbo, A., Zonder, J., Ludwig, H., Vesole, D., Sezer, O., Munshi, N.C. and Miguel, J.S. (2011) Guidelines for the Uniform Reporting of Clinical Trials: Report of the 2009 International Myeloma Workshop Consensus Panel I. *Blood*, in press.
  219. Rawstron, A.C., Orfao, A., Beksac, M., Bezdickova, L., Brooimans, R.A., Bumbea, H., Dalva, K., Fuhler, G., Gratama, J., Hose, D., Kovarova, L., Lioznov, M., Mateo, G., Morilla, R., Mylin, A.K., Omede, P., Pellat-Deceunynck, C., Perez Andres, M., Petrucci, M., Ruggeri, M., Rymkiewicz, G., Schmitz, A., Schreder, M., Seynaeve, C., Spacek, M., de Tute, R.M., Van Valckenborgh, E., Weston-Bell, N., Owen, R.G., San Miguel, J.F., Sonneveld, P. & Johnsen, H.E. (2008) Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*, 93, 431-438.
  220. Reece, D.E., Bredeson, C., Perez, W.S., Jagannath, S., Zhang, M.J., Ballen, K.K., Elfenbein, G.J., Freytes, C.O., Gale, R.P., Gertz, M.A., Gibson, J., Giralt, S.A., Keating, A., Kyle, R.A., Maharaj, D., Marcellus, D., McCarthy, P.L., Milone, G.A., Nimer, S.D.,

- Pavlovsky, S., To, L.B., Weisdorf, D.J., Wiernik, P.H., Wingard, J.R. & Vesole, D.H. (2003) Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients <60 vs >=60 years of age. *Bone Marrow Transplantation*, 32, 1135-1143.
221. Reece, D.E., Flomenberg, N., Badros, A., Phillips, G.L., Filicko, J., Howard, D.S., Meisenberg, B., Rapoport, A., Vesole, D.H. (2006) Update of melphalan 280 mg/m<sup>2</sup> plus amifostine cytoprotection before autologous stem cell transplantation as part of initial therapy in multiple myeloma patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 24, 7608.
222. Reeder, C.B., Reece, D.E., Kukreti, V., Chen, C., Trudel, S., Hentz, J., Noble, B., Pirooz, N.A., Spong, J.E., Piza, J.G., Zepeda, V.H., Mikhael, J.R., Leis, J.F., Bergsagel, P.L., Fonseca, R. & Stewart, A.K. (2009) Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*, 23, 1337-1341.
223. Riccardi, A., Mora, O., Tinelli, C., Valentini, D., Brugnattelli, S., Spanedda, R., De Paoli, A., Barbarano, L., Di Stasi, M., Giordano, M., Delfini, C., Nicoletti, G., Bergonzi, C., Rinaldi, E., Piccinini, L. & Ascari, E. (2000) Long-term survival of stage I multiple myeloma given chemotherapy just after diagnosis or at progression of the disease: a multicentre randomized study. *Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple Myeloma. British Journal of Cancer*, 82, 1254-1260.
224. Richardson, P.G., Schlossman, R.L., Weller, E., Hideshima, T., Mitsiades, C., Davies, F., LeBlanc, R., Catley, L.P., Doss, D., Kelly, K., McKenney, M., Mechlowicz, J., Freeman, A., Deocampo, R., Rich, R., Ryoo, J.J., Chauhan, D., Balinski, K., Zeldis, J. & Anderson, K.C. (2002) Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*, 100, 3063-3067.
225. Richardson, P.G., Barlogie, B., Berenson, J., Singhal, S., Jagannath, S., Irwin, D., Rajkumar, S.V., Srkalovic, G., Alsina, M., Alexanian, R., Siegel, D., Orłowski, R.Z., Kuter, D., Limentani, S.A., Lee, S., Hideshima, T., Esseltine, D.L., Kauffman, M., Adams, J., Schenkein, D.P. & Anderson, K.C. (2003) A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *New England Journal of Medicine*, 348, 2609-2617.
226. Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M.W., Irwin, D., Stadtmauer, E.A., Facon, T., Harousseau, J.L., Ben-Yehuda, D., Lonial, S., Goldschmidt, H., Reece, D., San-Miguel, J.F., Blade, J., Boccadoro, M., Cavenagh, J., Dalton, W.S., Boral, A.L., Esseltine, D.L., Porter, J.B., Schenkein, D. & Anderson, K.C. (2005) Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 352, 2487-2498.
227. Richardson, P.G., Blood, E., Mitsiades, C.S., Jagannath, S., Zeldenrust, S.R., Alsina, M., Schlossman, R.L., Rajkumar, S.V., Desikan, K.R., Hideshima, T., Munshi, N.C., Kelly-Colson, K., Doss, D., McKenney, M.L., Gorelik, S., Warren, D., Freeman, A., Rich, R., Anderson, K.C. (2006) A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 108, 3458-3464.
228. Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M., Irwin, D., Stadtmauer, E., Facon, T., Harousseau, J.L., Ben-Yehuda, D., Lonial, S., Goldschmidt, H., Reece, D., Miguel, J.S., Blade, J., Boccadoro, M., Cavenagh, J., Alsina, M., Rajkumar, S.V., Lacy, M., Jakubowiak, A., Dalton, W., Boral, A., Esseltine, D.L., Schenkein, D. & Anderson, K.C. (2007) Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, 110, 3557-3560.
229. Richardson, P.G., Lonial, S., Jakubowiak, A.J., Jagannath, S., Raje, N.S., Avigan,

- D.E., Ghobrial, I., Schlossman, R.L., Mazumder, A., Munshi, N.C., Laubach, J., Vesole, D., Joyce, R., Rosenblatt, J., Xie, W., Doss, D., Warren, D.L., Ittleman, K., Revta, C., Francis, D., Leister, C., Kaster, S., Delaney, C., Lauria, M., Mitsiades, C.S., Hideshima, T., Knight, R., Esseltine, D.-L., Weller, E. & Anderson, K.C. (2009) High response rates and encouraging time-to-event data with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: final results of a phase I/II study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, Abstract 1218.
230. Rosen, L.S., Gordon, D., Kaminski, M., Howell, A., Belch, A., Mackey, J., Apffelstaedt, J., Hussein, M., Coleman, R.E., Reitsma, D.J., Seaman, J.J., Chen, B.L. & Ambros, Y. (2001) Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer Journal*, 7, 377-387.
231. Rosen, L.S., Gordon, D., Kaminski, M., Howell, A., Belch, A., Mackey, J., Apffelstaedt, J., Hussein, M.A., Coleman, R.E., Reitsma, D.J., Chen, B.L. & Seaman, J.J. (2003) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*, 98, 1735-1744.
232. Rosiñol, L., Oriol, A., Mateos, M.V., Sureda, A., Garcia-Sanchez, P., Gutierrez, N., Alegre, A., Lahuerta, J.J., de la Rubia, J., Herrero, C., Liu, X., Van de Velde, H., San Miguel, J. & Blade, J. (2007) Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 4452-4458.
233. Rosiñol, L., Pérez-Simón, J.A., Sureda, A., de la Rubia, J., de Arriba, F., Lahuerta, J.J., González, J.D., Díaz-Mediavilla, J., Hernández, B., García-Frade, J., Carrera, D., León, A., Hernández, M., Abellán, P.F., Bergua, J.M., San Miguel, J. & Bladé, J. (2008) A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 112, 3591-3593.
234. Rosiñol, L., Cibeira, M.T., Martinez, J., Mateos, M.V., Oriol, A., Terol, M.J., García-Laraña, J., Hernández, D., Rubia, J.d.l., Sureda, A., Besalduch, J., Palomera, L., Gonzalez, Y., Echebeste, M.A., Díaz-Mediavilla, J., Arriba, F.d., Alegre, A., Hernández, M.T., Lahuerta, J.J., Miguel, J.F.F.S. & Blade, J. (2009) Thalidomide / dexamethasone (TD) vs. bortezomib (velcade) / thalidomide / dexamethasone (VTD) vs. VBMCP/VBAD/velcade as induction regimens prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma (MM): Results of a phase III PETHEMA/GEM trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, Abstract 130.
235. Rotta, M., Storer, B.E., Sahebi, F., Shizuru, J.A., Bruno, B., Lange, T., Agura, E.D., McSweeney, P.A., Pulsipher, M.A., Hari, P., Maziarz, R.T., Chauncey, T.R., Appelbaum, F.R., Sorrow, M.L., Bensinger, W., Sandmaier, B.M., Storb, R.F. & Maloney, D.G. (2009) Long-term transplantation and nonmyeloablative allografting. *Blood*, 113, 3383-3391.
236. Roussel, M., Moreau, P., Huynh, A., Mary, J.Y., Danho, C., Caillot, D., Hulin, C., Fruchart, C., Marit, G., Pégourié, B., Lenain, P., Araujo, C., Kolb, B., Randriamalala, E., Royer, B., Stoppa, A.M., Dib, M., Dorvaux, V., Garderet, L., Mathiot, C., Avet-Loiseau, H., Harousseau, J.L. & Attal, M. (2010) Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de

- novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*, 115, 32-37.
237. Roussou, M., Kastiris, E., Migkou, M., Psimenou, E., Grapsa, I., Matsouka, C., Barmparousi, D., Terpos, E. & Dimopoulos, M.A. (2008) Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leukemia and Lymphoma*, 49, 890-895.
  238. Samson, D., Gaminara, E., Newland, A., Van de Pette, J., Kearney, J., McCarthy, D., Joyner, M., Aston, L., Mitchell, T. & Hamon, M. (1989) Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet*, 2, 882-885.
  239. San-Miguel, J.F. & Mateos, M.V. (2009) How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. *Hematology 2009: American Society of Hematology Education Program Program Book*, 555-65.
  240. San Miguel, J.F., Lahuerta, J.J., Garcia-Sanz, R., Alegre, A., Blade, J., Martinez, R., Garcia-Larana, J., De La Rubia, J., Sureda, A., Vidal, M.J., Escudero, A., Perez-Esquiza, E., Conde, E., Garcia-Ruiz, J.C., Cabrera, R., Caballero, D., Moraleda, J.M., Leon, A., Besalduch, J., Hernandez, M.T., Rifon, J., Hernandez, F., Solano, C., Palomera, L., Parody, R., Gonzalez, J.D., Mataix, R., Maldonado, J., Constela, J., Carrera, D., Bello, J.L., De Pablos, J.M., Perez-Simon, J.A., Torres, J.P., Olanguren, J., Prieto, E., Acebede, G., Penarrubia, M.J., Torres, P., Diez-Martin, J.L., Rivas, A., Sanchez, J.M. & Diaz-Mediavilla, J. (2000) Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? *Hematology Journal*, 1, 28-36.
  241. San Miguel, J., Harousseau, J.L., Joshua, D. & Anderson, K.C. (2008a) Individualizing treatment of patients with myeloma in the era of novel agents. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 2761-2766.
  242. San Miguel, J.F., Schlag, R., Khuageva, N.K., Dimopoulos, M.A., Shpilberg, O., Kropff, M., Spicka, I., Petrucci, M.T., Palumbo, A., Samoilova, O.S., Dmoszynska, A., Abdulkadyrov, K.M., Schots, R., Jiang, B., Mateos, M.V., Anderson, K.C., Esseltine, D.L., Liu, K., Cakana, A., van de Velde, H. & Richardson, P.G. (2008b) Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 359, 906-917.
  243. San Miguel, J.F., Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M.W., Irwin, D., Stadtmauer, E.A., Facon, T., Harousseau, J.L., Ben-Yehuda, D., Lonial, S., Goldschmidt, H., Reece, D., Blade, J., Boccadoro, M., Cavenagh, J.D., Neuwirth, R., Boral, A.L., Esseltine, D.L. & Anderson, K.C. (2008c) Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*, 22, 842-849.
  244. Schaar, C.G., Kluin-Nelemans, H.C., Te Marvelde, C., le Cessie, S., Breed, W.P., Fibbe, W.E., van Deijk, W.A., Fickers, M.M., Roozendaal, K.J. & Wijermans, P.W. (2005) Interferon-alpha as maintenance therapy in patients with multiple myeloma. *Annals of Oncology*, 16, 634-639.
  245. Shaughnessy, J.D., Jr., Zhan, F., Burington, B.E., Huang, Y., Colla, S., Hanamura, I., Stewart, J.P., Kordsmeier, B., Randolph, C., Williams, D.R., Xiao, Y., Xu, H., Epstein, J., Anaissie, E., Krishna, S.G., Cottler-Fox, M., Hollmig, K., Mohiuddin, A., Pineda-Roman, M., Tricot, G., van Rhee, F., Sawyer, J., Alsayed, Y., Walker, R., Zangari, M., Crowley, J. & Barlogie, B. (2007) A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood*, 109, 2276-2284.

246. Shaw, B.E., Peggs, K., Bird, J.M., Cavenagh, J., Hunter, A., Alejandro Madrigal, J., Russell, N.H., Sirohi, B., Towlson, K., Williams, C.D. & Marks, D.I. (2003) The outcome of unrelated donor stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 123, 886-895.
247. Shustik, C., Belch, A., Robinson, S., Rubin, S.H., Dolan, S.P., Kovacs, M.J., Grewal, K.S., Walde, D., Barr, R., Wilson, J., Gill, K., Vickars, L., Rudinskas, L., Sicheri, D.A., Wilson, K., Djurfeldt, M., Shepherd, L.E., Ding, K. & Meyer, R.M. (2007) A randomised comparison of melphalan with prednisone or dexamethasone as induction therapy and dexamethasone or observation as maintenance therapy in multiple myeloma: NCIC CTG MY.7. *British Journal of Haematology*, 136, 203-211.
248. Sidra, G., Williams, C.D., Russell, N.H., Zaman, S., Myers, B. & Byrne, J.L. (2006) Combination chemotherapy with cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone for patients with refractory, newly diagnosed or relapsed myeloma. *Haematologica*, 91, 862-863.
249. Siegel, D.S., Desikan, K.R., Mehta, J., Singhal, S., Fassas, A., Munshi, N., Anaissie, E., Naucke, S., Ayers, D., Spoon, D., Vesole, D., Tricot, G. & Barlogie, B. (1999) Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood*, 93, 51-54.
250. Sinclair, D. (2002) IgD myeloma: clinical, biological and laboratory features. *Clinical Laboratory*, 48, 617-622.
251. Sirohi, B., Powles, R., Mehta, J., Treleaven, J., Raje, N., Kulkarni, S., Rudin, C., Bhagwati, N., Horton, C., Saso, R., Singhal, S. & Parikh, R. (2001) The implication of compromised renal function at presentation in myeloma: similar outcome in patients who receive high-dose therapy: a single-center study of 251 previously untreated patients. *Medical Oncology*, 18, 39-50.
252. Smith, A., Wisloff, F. & Samson, D. (2006) Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British Journal of Haematology*, 132, 410-451.
253. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, Lucraft H, Maclean R, Feyler S, Pratt G, Bird JM, on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum (2011) Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology*, in press
254. Sonneveld, P., van der Holt, B., Schmidt-Wolf, I.G.H., Bertsch, U., el Jarari, L., Salwender, H.-J., Zweegman, S., Vellenga, E., Schubert, J., Blau, I.W., Jie, G., Beverloo, B., Jauch, A., Hose, D., Schaafsma, R., Kersten, M.J., Delforge, M., de Weerd, O., van der Griend, R., Wijermans, P.W., Martin, H., van der Velde, H., Lokhorst, H.M. & Goldschmidt, H. (2008) First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 112, Abstract 653.
255. Spencer, A., Prince, H.M., Roberts, A.W., Prosser, I.W., Bradstock, K.F., Coyle, L., Gill, D.S., Horvath, N., Reynolds, J. & Kennedy, N. (2009) Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 1788-1793.
256. Srkalovic, G., Cameron, M.G., Rybicki, L., Deitcher, S.R., Kattke-Marchant, K. & Hussein, M.A. (2004) Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic

- disease. *Cancer*, 101, 558-666.
257. Stadtmauer, E.A., Weber, D.M., Niesvizky, R., Belch, A., Prince, M.H., San Miguel, J.F., Facon, T., Olesnyckyj, M., Yu, Z., Zeldis, J.B., Knight, R.D. & Dimopoulos, M.A. (2009) Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *European Journal of Haematology*, 82, 426-432.
  258. Stewart, A.K., Vescio, R., Schiller, G., Ballester, O., Noga, S., Rugo, H., Freytes, C., Stadtmauer, E., Tarantolo, S., Sahebi, F., Stiff, P., Meharchard, J., Schlossman, R., Brown, R., Tully, H., Benyunes, M., Jacobs, C., Berenson, R., White, M., DiPersio, J., Anderson, K.C. & Berenson, J. (2001) Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 3771-3779.
  259. Stewart, A.K., Chen, C.I., Howson-Jan, K., White, D., Roy, J., Kovacs, M.J., Shustik, C., Sadura, A., Shepherd, L., Ding, K., Meyer, R.M. & Belch, A.R. (2004) Results of a multicenter randomized phase II trial of thalidomide and prednisone maintenance therapy for multiple myeloma after autologous stem cell transplant. *Clinical Cancer Research*, 10, 8170-8176.
  260. Stewart, A.K., Bergsagel, P.L., Greipp, P.R., Dispenzieri, A., Gertz, M.A., Hayman, S.R., Kumar, S., Lacy, M.Q., Lust, J.A., Russell, S.J., Witzig, T.E., Zeldenrust, S.R., Dingli, D., Reeder, C.B., Roy, V., Kyle, R.A., Rajkumar, S.V. & Fonseca, R. (2007) A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia*, 21, 529-534.
  261. Terpos, E. & Dimopoulos, M.A. (2005) Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Annals of Oncology*, 16, 1223-1231.
  262. Terpos, E. & Rahemtulla, A. (2004) Bisphosphonate treatment for multiple myeloma. *Drugs Today (Barc)*, 40, 29-40.
  263. Terpos, E., Sezer, O., Croucher, P.I., García-Sanz, R., Boccadoro, M., San Miguel, J., Ashcroft, J., Bladé, J., Cavo, M., Delforge, M., Dimopoulos, M.A., Facon, T., Macro, M., Waage, A. & Sonneveld, P. (2009) The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Annals of Oncology*, 20, 1303-1317.
  264. Tosi, P., Zamagni, E., Cellini, C., Cangini, D., Tacchetti, P., Tura, S., Baccarani, M. & Cavo, M. (2004) Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *European Journal of Haematology*, 73, 98-103.
  265. Tosi, P., Zamagni, E., Cellini, C., Plasmati, R., Cangini, D., Tacchetti, P., Perrone, G., Pastorelli, F., Tura, S., Baccarani, M. & Cavo, M. (2005) Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *European Journal of Haematology*, 74, 212-216.
  266. van de Velde, H.J., Liu, X., Chen, G., Cakana, A., Deraedt, W. & Bayssas, M. (2007) Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*, 92, 1399-1406.
  267. Vela-Ojeda, J., Garcia-Ruiz-Esparza, M.A., Padilla-Gonzalez, Y., Gomez-Almaguer, D., Gutierrez-Aguirre, C.H., Gomez-Rangel, D., Morales-Toquero, A., Ruiz-Delgado, G.J., Delgado-Lamas, J.L. & Ruiz-Arguelles, G.J. (2007) Autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma using oral versus I.V. melphalan. *Annals of Hematology*, 86, 277-282.

268. Vigneau, C., Ardiét, C., Bret, M., Laville, M., Fiere, D., Tranchand, B. & Fouque, D. (2002) Intermediate-dose (25mg/m<sup>2</sup>) IV melphalan for multiple myeloma with renal failure. *Journal of Nephrology*, 15, 684-689.
269. Vogel, C.L., Yanagihara, R.H., Wood, A.J., Schnell, F.M., Henderson, C., Kaplan, B.H., Purdy, M.H., Orlowski, R., Decker, J.L., Lacerna, L. & Hohnaker, J.A. (2004) Safety and pain palliation of zoledronic acid in patients with breast cancer, prostate cancer, or multiple myeloma who previously received bisphosphonate therapy. *Oncologist*, 9, 687-695.
270. Waage, A., Gimsing, P., Juliusson, G., Turesson, I., Gulbrandsen, N., Eriksson, T., Hjorth, M., Nielsen, J.L., Lenhoff, S., Westin, J. & Wisloff, F. (2004) Early response predicts thalidomide efficiency in patients with advanced multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 125, 149-155.
271. Wang, M., Knight, R., Dimopoulos, M., Siegel, D., Rajkumar, S.V., Facon, T., Alexanian, R., Yu, Z., Zeldis, J., Olesnyckyj, M. & Weber, D. (2006) Lenalidomide in combination with dexamethasone was more effective than dexamethasone in patients who have received prior thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 108, Abstract 3553.
272. Weber, D.M., Gavino, M., Delasalle, K., Rankin, K., Giralt, S., Alexanian, R. (1999) Thalidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma. *Blood*, 94 (Suppl. I), 604a.
273. Weber, D., Wang, M., Chen, C., Belch, A., Stadtmauer, E.A., Niesvisky, R., Yu, Z., Olesnyckyj, M., Zeldis, J., Knight, R.D. & Dimopoulos, M. (2006) Lenalidomide Plus High-Dose Dexamethasone Provides Improved Overall Survival Compared to High-Dose Dexamethasone Alone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM): Results of 2 Phase III Studies (MM-009, MM-010) and Subgroup Analysis of Patients with Impaired Renal Function. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 108, 3547.
274. Weber, D.M., Chen, C., Niesvizky, R., Wang, M., Belch, A., Stadtmauer, E.A., Siegel, D., Borrello, I., Rajkumar, S.V., Chanan-Khan, A.A., Lonial, S., Yu, Z., Patin, J., Olesnyckyj, M., Zeldis, J.B. & Knight, R.D. (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *New England Journal of Medicine*, 357, 2133-2142.
275. Wechalekar, A., Amato, D., Chen, C., Stewart K., A. & Reece, D. (2005) IgD multiple myeloma--a clinical profile and outcome with chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Annals of Hematology*, 84, 115-117.
276. Wijermans, P., Schaafsma, M., Norden, Y.v., Ammerlaan, R., Wittebol, S., Sinnige, H., Zweegman, S., Kooi, M.v.M., Griend, R.V.d., Lokhorst, H. & Sonneveld, P. (2008) Melphalan/prednisone versus melphalan/prednisone/thalidomide in induction therapy for multiple myeloma in elderly patients: final analysis of the dutch cooperative group HOVON 49 study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 112, Abstract 649.
277. Zervas, K., Mihou, D., Katodritou, E., Pouli, A., Mitsouli, C.H., Anagnostopoulos, A., Delibasi, S., Kyrtsionis, M.C., Anagnostopoulos, N., Terpos, E., Zikos, P., Maniatis, A. & Dimopoulos, M.A. (2007) VAD-doxil versus VAD-doxil plus thalidomide as initial treatment for multiple myeloma: results of a multicenter randomized trial of the Greek Myeloma Study Group. *Annals of Oncology*, 18, 1369-1375.
278. Zucchelli, P., Pasquali, S., Cagnoli, L. & Ferrari, G. (1988) Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney International*, 33, 1175-1180.

**Джерело: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2013**

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
3. Avet-Loiseau H, Durie BGM, Cavo M et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia* 2013; 27: 711–717.
4. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011; 118: 1239–1247.
5. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–917.
6. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al. 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 the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 205–212.
7. Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1759–1769.
8. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011; 118: 1231–1238.
9. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al. 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: 29–37.
10. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 1996; 335: 91–97.
11. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875–1883.
12. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment 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: 4621–4629.
13. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1898–1906.
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: 2075–2085.
15. 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: 5752–5758.
16. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI 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: 1589–1596.
  17. Moreau P, Facon T, Attal M et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma :final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731–735.
  18. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495–2502.
  19. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2946–2955.
  20. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D et al. Overall survival benefit for Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide followed by maintenance with bortezomibthalidomide (VMPT-VT) versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: 200.
  21. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood* 2012; 120: 2581–2588.
  22. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1782–1791.
  23. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1770–1781.
  24. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117: 4691–4695.
  25. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133–2142.
  26. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123–2132.
  27. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487–2498.
  28. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3892–3901.
  29. Moreau P. The future of therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: emerging agents and novel treatment strategies. *Semin Hematol* 2012; 49(Suppl1): S33–S46.
  30. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2475–2482.
  31. Lemieux E, Hulin C, Caillot D et al. Autologous stem cell transplantation: an

effectivesalvage therapy in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19:445–449

**Джерело: Guidelines for supportive care in multiple myeloma, 2011**

1. Ahmed, N., Bestall, J.C., Payne, S.A., Noble, B. & Ahmedzai, S.H. (2009) The use of cognitive interviewing methodology in the design and testing of a screening tool for supportive and palliative care needs. *Supportive Care in Cancer*, 17, 665–673.
2. Ahmedzai, S.H. & Boland, J. (2007) The total challenge of cancer pain in supportive and palliative care. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 1, 3–5.
3. Ahmedzai, S. & Brooks, D. (1997) Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *Journal of Pain and Symptom Management*, 13, 254–261.
4. Argyriou, A.A., Iconomou, G. & Kalofonos, H.P. (2008) Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood*, 112, 1593–1599.
5. Augustson, B.M., Begum, G., Dunn, J.A., Barth, N.J., Davies, F., Morgan, G., Behrens, J., Smith, A., Child, J.A. & Drayson, M.T. (2005) Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 – Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 9219–9226.
6. Badros, A., Goloubeva, O., Dalal, J.S., Can, I., Thompson, J., Rapoport, A.P., Heyman, M., Akpek, G. & Fenton, R.G. (2007) Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer*, 110, 1042–1049.
7. Badros, A., Terpos, E., Katodritou, E., Goloubeva, O., Kastritis, E., Verrou, E., Zervas, K., Baer, M.R., Meiller, T. & Dimopoulos, M.A. (2008) Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 5904–5909.
9. Ballantyne, J.C. & Mao, J. (2003) Opioid therapy for chronic pain. *New England Journal of Medicine*, 349, 1943–1953.
10. Barker, K. & Rogers, S. (2006) Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the jaws: a guide for the general dental practitioner. *Dental Update*, 33, 270–275.
11. Baron, F., Frere, P. & Beguin, Y. (2003) Once weekly recombinant human erythropoietin therapy is very efficient after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation when started soon after engraftment. *Haematologica*, 88, 718–720.
12. Baron, R., Mayoral, V., Leijon, G., Binder, A., Steigerwald, I. & Serpell, M. (2009) 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Current Medical Research and Opinion*, 25, 1663–1676.
13. Baz, R., Li, L., Kottke-Marchant, K., Srkalovic, G., McGowan, B., Yiannaki, E., Karam, M.A., Faiman, B., Jawde, R.A., Andresen, S., Zeldis, J. & Hussein, M.A. (2005) The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 80, 1568–1574.
14. Bennett, M. (2001) The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 92, 147–157.
15. Bennett, C.L., Angelotta, C., Yarnold, P.R., Evens, A.M., Zonder, J.A., Raisch, D.W. & Richardson, P. (2006) Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *Journal of the American Medical Association*, 296, 2558–2560.

16. Bennett, M.I., Attal, N., Backonja, M.M., Baron, R., Bouhassira, D., Freynhagen, R., Scholz, J., Toïlle, T.R., Wittchen, H.U. & Jensen, T.S. (2007) Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*, 127, 199–203.
17. Berenstein, E.G. & Ortiz, Z. (2005) Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 18, CD004310.
18. Bharti, A.C., Donato, N., Singh, S. & Aggarwal, B.B. (2003) Curcumin (diferuloylmethane) downregulates the constitutive activation of nuclear factor-kappa B and IkappaBalpha kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis. *Blood*, 101, 1053–1062.
19. Binder, A., Bruxelle, J., Rogers, P., Hans, G., Boïsl, I. & Baron, R. (2009) Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for postherpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clinical Drug Investigation*, 29, 393–408.
20. Bird, J., Behrens, J., Westin, J., Turesson, I., Drayson, M., Beetham, R., D'Sa, S., Soutar, R., Waage, A., Gulbrandsen, N., Gregersen, H. & Low, E. (2009) UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *British Journal of Haematology*, 147, 22–42.
21. Bird, J.M., Owen, R.G., D'Sa, S., Snowden, J.A., Pratt, G., Ashcroft, J., Yong, K., Cook, G., Feyler, S., Davies, F., Morgan, G., Cavenagh, J., Low, E. & Behrens, J.; on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum. (2011) Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology*, in press (sister article).
22. Birgegard, G., Gascon, P. & Ludwig, H. (2006) Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *European Journal of Haematology*, 77, 378–386.
23. Blackhall, L., Petroni, G., Shu, J., Baum, L. & Farace, E. (2009) A pilot study evaluating the safety and efficacy of modafinil for cancer-related fatigue. *Journal of Palliative Medicine*, 12, 433–439.
24. Boggio, L. & Green, D. (2001) Recombinant human factor VIIa in the management of amyloid-associated factor X deficiency. *British Journal of Haematology*, 112, 1074–1075.
25. Bohlius, J., Schmidlin, K., Brillant, C., Schwarzer, G., Trelle, S., Seidenfeld, J., Zwahlen, M., Clarke, M., Weingart, O., Kluge, S., Piper, M., Rades, D., Steensma, D.P., Djulbegovic, B., Fey, M.F., Ray-Coquard, I., Machtay, M., Moebus, V., Thomas, G., Untch, M., Schumacher, M., Egger, M. & Engert, A. (2009) Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 373, 1532–1542.
26. Bokemeyer, C., Aapro, M.S., Courdi, A., Foubert, J., Link, H., Osterborg, A., Repetto, L. & Soubeyran, P. (2007) EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *European Journal of Cancer*, 43, 258–270.
27. Boonyapakorn, T., Schirmer, I., Reichart, P.A., Sturm, I. & Massenkeil, G. (2008) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncology*, 44, 857–869.
28. Brenner, H., Gondos, A. & Pulte, D. (2008) Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*, 111, 2521–2526.

29. Brenner, H., Gondos, A. & Pulte, D. (2009) Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006–2010. *Haematologica*, 94, 270–275.
30. Bringhen, S., Larocca, A., Rossi, D., Cavalli, M., Genuardi, M., Ria, R., Gentili, S., Patriarca, F., Nozzoli, C., Levi, A., Guglielmelli, T., Benevolo, G., Callea, V., Rizzo, V., Cangialosi, C., Musto, P., De Rosa, L., Liberati, A.M., Grasso, M., Falcone, A.P., Evangelista, A., Cavo, M., Gaidano, G., Boccadoro, M. & Palumbo, A. (2010) Efficacy and safety of once weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*, 116, 4745–4753.
31. Caraceni, A., Zecca, E., Bonezzi, C., Arcuri, E., Yaya, T.R., Maltoni, M., Visentin, M., Gorni, G., Martini, C., Tirelli, W., Barbieri, M. & De Conno, F. (2004) Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 2909–2917.
32. Carter, G.D. & Goss, A.N. (2003) Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Australian Dental Journal*, 48, 268.
33. Cavaletti, G. & Nobile-Orazio, E. (2007) Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: still far from a painless gain. *Haematologia*, 92, 1308–1310.
34. Cavaletti, G., Beronio, A., Reni, L., Ghiglione, E., Schenone, A., Briani, C., Zara, G., Cocito, D., Isoardo, G., Ciaramitaro, P., Plasmati, R., Pastorelli, F., Frigo, M., Piatti, M. & Carpo, M. (2004) Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study. *Neurology*, 62, 2291–2293.
35. Cavaletti, G., Frigeni, B., Lanzani, F., Piatti, M., Rota, S., Briani, C., Zara, G., Plasmati, R., Pastorelli, F., Caraceni, A., Pace, A., Manicone, M., Lissoni, A., Colombo, N., Bianchi, G. & Zanna, C. (2007) The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 12, 210–215.
36. Cella, D., Kallich, J., McDermott, A. & Xu, X. (2004) The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Annals of Oncology*, 15, 979–986.
37. Chapel, H.M., Lee, M., Hargreaves, R., Pamphilon, D.H. & Prentice, A.G. (1994) Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet*, 343, 1059–1063.
38. Chow, E., Hird, A., Velikova, G., Johnson, C., Dewolf, L., Bezjak, A., Wu, J., Shafiq, J., Sezer, O., Kardamakis, D., Linden, Y., Ma, B., Castro, M., Arnalot, P., Ahmedzai, S., Clemons, M., Hoskin, P., Yee, A., Brundage, M. & Bottomley, A. (2009) The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for patients with bone metastases: the EORTC QLQ-BM22. *European Journal of Cancer*, 45, 1146–1152.
39. Clark, A.J., Ahmedzai, S.H., Allan, L.G., Camacho, F., Horbay, G.L., Richarz, U. & Simpson, K. (2004) Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Current Medical Research and Opinion*, 20, 1419–1428.
40. Cocks, K., Cohen, D., Wisloff, F., Sezer, O., Lee, S., Hippe, E., Gimsing, P., Turesson, I., Hajek, R., Smith, A., Graham, L., Phillips, A., Stead, M., Velikova, G. & Brown, J. (2007) An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQMY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *European Journal of Cancer*, 43, 1670–1678.

41. Coleman, M., Vigliano, E.M., Weksler, M.E. & Nachman, R.L. (1972) Inhibition of fibrin monomer polymerization by lambda myeloma globulins. *Blood*, 39, 210–223.
42. Coleman, E.A., Coon, S., Hall-Barrow, J., Richards, K., Gaylor, D. & Stewart, B. (2003) Feasibility of exercise during treatment for multiple myeloma. *Cancer Nursing*, 26, 401–409.
43. Davies, A.N., Dickman, A., Reid, C., Stevens, A.M. & Zeppetella, G.; Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. (2009) The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *European Journal of Pain*, 13, 331–338.
44. Di Minno, G., Coraggio, F., Cerbone, A., Capitanio, A., Manzo, C., Spina, M., Scarpato, P., Dattoli, G.M.R., Mattioli, P.L. & Mancini, M. (1986) Myeloma paraprotein with specificity for platelet glycoprotein IIIa in a patient with a fatal bleeding disorder. *Journal of Clinical Investigation*, 77, 157–164.
45. Dimeo, F.C., Tilmann, M.H., Bertz, H., Kanz, L., Mertelsmann, R. & Keul, J. (1997) Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer*, 79, 1717–1722.
46. Dimopoulos, M., Spencer, A., Attal, M., Prince, H.M., Harousseau, J.L., Dmoszynska, A., San Miguel, J., Hellmann, A., Facon, T., Foa, R., Corso, A., Masliak, Z., Olesnyckij, M., Yu, Z., Patin, J., Zeldis, J.B. & Knight, R.D. (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 357, 2123–2132.
47. Dispenzieri, A. & Gertz, M.A. (2004) Treatment of POEMS syndrome. *Current Treatment Options in Oncology*, 5, 249–257.
48. Eiser, C., Absolom, K., Greenfield, D., Snowden, J., Coleman, R., Hancock, B. & Davies, H. (2007) Follow-up care for young adult survivors of cancer: lessons from pediatrics. *Journal of Cancer Survivorship*, 1, 75–86.
49. El-Cheikh, J., Stoppa, A.M., Bouabdallah, R., de Lavallade, H., Coso, D., de Collela, J.M., Auran-Schleinitz, T., Gastaut, J.A., Blaise, D. & Mohty, M. (2008) Features and risk factors of peripheral neuropathy during treatment with bortezomib for advanced multiple myeloma. *Clinical Lymphoma & Myeloma*, 8, 146–152.
50. Federici, A.B. (2006) Acquired von Willebrand syndrome: an underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Seminars in Hematology*, 43, S48–S58.
51. Fourney, D.R., Schomer, D.F., Nader, R., Chlan-Fourney, J., Suki, D., Ahrar, K., Rhines, L.D. & Gokaslan, Z.L. (2003) Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *Journal of Neurosurgery*, 98, 21–30.
52. Gagnon, B., Low, G. & Schreier, G. (2005) Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: a prospective clinical study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30, 100–107.
53. Geerts, W.H., Pineo, G.F., Heit, J.A., Bergqvist, D., Lassen, M.R., Colwell, C.W. & Ray, J.G. (2004)
54. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 123, 338S–400S.
55. Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Haematology and British Society for Haematology. (2004)
56. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *British Journal of Haematology*, 125, 681–700.

57. Hatcher, H., Planalp, R., Cho, J., Torti, F.M. & Torti, S.V. (2008) Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65, 1631–1652.
58. Hedenus, M., Adriansson, M., San Miguel, J., Kramer, M.H., Schipperus, M.R., Juvonen, E., Taylor, K., Belch, A., Altes, A., Martinelli, G., Watson, D., Matcham, J., Rossi, G. & Littlewood, T.J. (2003) Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Haematology*, 122, 394–403.
59. Ho, T.W., Backonja, M., Ma, J., Leibensperger, H., Froman, S. & Polydefkis, M. (2009) Efficient assessment of neuropathic pain drugs in patients with small fiber sensory neuropathies. *Pain*, 141, 19–24.
60. Holdcroft, A. & Power, I. (2003) Recent developments: management of pain. *British Medical Journal*, 326, 635–639.
61. Holzer, P., Ahmedzai, S.H., Niederle, N., Leyendecker, P., Hopp, M., Bosse, B., Spohr, I. & Reimer, K. (2009) Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *Journal of Opioid Management*, 5, 145–151.
62. Jagannath, S., Barlogie, B., Berenson, J.R., Singhal, S., Alexanian, R., Srkalovic, G., Orłowski, R.Z., Richardson, P.G., Anderson, J., Nix, D., Esseltine, D.L. & Anderson, K.C. (2005a) Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer*, 103, 1195–1200.
63. Jagannath, S., Durie, B.G., Wolf, J., Camacho, E., Irwin, D., Lutzky, J., McKinley, M., Gabayan, E., Mazumder, A., Schenkein, D. & Crowley, J. (2005b) Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma. *British Journal of Haematology*, 129, 776–783.
64. Jensen, M.E. & Kallmes, D.E. (2002) Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer Journal*, 8, 194–206.
65. Jensen, T.S., Madsen, C.S. & Finnerup, N.B. (2009) Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Current Opinion in Neurology*, 22, 467–474.
66. Kariyawasan, C.C., Hughes, D.A., Jayatillake, M.M. & Mehta, A.B. (2007) Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *Quarterly Journal of Medicine*, 100, 635–664.
67. Kearon, C., Kahn, S.R., Agnelli, G., Goldhaber, S., Raskob, G.E. & Comerota, A.J.; American College of Chest Physicians. (2008) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133, 454S–545S.
68. Keeley, P.W. (2009) Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. *Clinical Evidence (Online)*, pii, 2406.
69. Kelly, J.J., Kyle, R.A., O'Brien, P.C. & Dyck, P.J. (1981) Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology*, 31, 1480–1483.
70. Keskinbora, K., Pekel, A.F. & Aydinli, I. (2007) Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *Journal of Pain and Symptom Management*, 34, 183–189.
71. Khosla, S., Burr, D., Cauley, J., Dempster, D.W., Ebeling, P.R., Felsenberg, D., Gagel, R.F., Gilsanz, V., Guise, T., Koka, S., McCauley, L.K., McGowan, J., McKee, M.D., Mohla, S., Pendrys, D.G., Raisz, L.G., Ruggiero, S.L., Shafer, D.M., Shum, L., Silverman, S.L., Van Poznak, C.H., Watts, N., Woo, S.B. & Shane, E. (2007) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the

- American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22, 1479–1491.
72. Kobbe, G., Bruns, I., Schroeder, T., Czibere, A., Warnecke, J., Hieronimus, N., Safaian, N., Kondakci, M., Saure, C., Germing, U., Haas, R. & Fenk, R. (2010) A 3-day short course of palifermin before HDT reduces toxicity and need for supportive care after autologous blood stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Annals of Oncology*, 21, 1898–1904.
  73. Kris, M.G., Hesketh, P.J., Somerfield, M.R., Feyer, P., Clark-Snow, R., Koeller, J.M., Morrow, G.R., Chinnery, L.W., Chesney, M.J., Gralla, R.J. & Grunberg, S.M. (2006) American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 2932–2947.
  74. Kristinsson, S.Y., Fears, T.R., Gridley, G., Turesson, I., Mellqvist, U.H., Bjoörkholm, M. & Landgren, O. (2008) Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*, 112, 3582–3586.
  75. Kyle, R.A. (1992) Monoclonal proteins in neuropathy. *Neurologic Clinics*, 10, 713–734.
  76. Kyle, R.A. & Gertz, M.A. (1995) Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in Hematology*, 32, 45–59.
  77. Kyle, R.A., Gertz, M.A., Witzig, T.E., Lust, J.A., Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Fonseca, R., Rajkumar, S.V., Offord, J.R., Larson, D.R., Plevak, M.E., Therneau, T.M. & Greipp, P.R. (2003) Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings*, 78, 21–33.
  78. Lane, J.M., Hong, R., Koob, J., Kiechle, T., Niesvizky, R., Pearse, R., Siegel, D. & Poynton, A.R. (2004) Kyphoplasty enhances function and structural alignment in multiple myeloma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 426, 49–53.
  79. Lee, A.Y., Levine, M.N., Baker, R.I., Bowden, C., Kakkar, A.K., Prins, M., Rickles, F.R., Julian, J.A., Haley, S., Kovacs, M.J. & Gent, M. (2003) Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine*, 349, 146–153.
  80. Leigh, B.R., Kurtts, T.A., Mack, C.F., Matzner, M.B. & Shimm, D.S. (1993) Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 25, 801–804.
  81. Lennernaäs, B., Frank-Lissbrant, I., Lennernaäs, H., Kaälkner, K.M., Derrick, R. & Howell, J. (2010) Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliative Medicine*, 24, 286–293.
  82. Leukemia and Lymphoma Society. (2006) Integrative medicine and complementary and alternative therapies as part of blood cancer care. [http://www.leukemia-lymphoma.org/attachments/National/br\\_1150734030.pdf](http://www.leukemia-lymphoma.org/attachments/National/br_1150734030.pdf).
  83. Levine, S. & Saltzman, A. (2004) Pyridoxine (vitamin B6) neurotoxicity: enhancement by protein-deficient diet. *Journal of Applied Toxicology*, 24, 497–500.
  84. Littlewood, T.J., Bajetta, E., Nortier, J.W., Vercaemmen, E. & Rapoport, B. (2001) Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 2865–2874.
  85. Liu, B., Bai, Q.X., Chen, X.Q., Gao, G.X. & Gu, H.T. (2007) Effect of curcumin on expression of survivin, Bcl-2 and Bax in human multiple myeloma cell line. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*, 15, 762–766.



86. Llamas, P., Outeirir˜o, J., Espinoza, J., Santos, A.B., Roma˜n, A. & Toma's, J.F. (2001) Report of three cases of circulating heparin-like anticoagulants. *American Journal of Hematology*, 67, 256–258.
87. Locatelli, F., Aljama, P., Barany, P., Canaud, B., Carrera, F., Eckardt, K.U., Horl, W.H., Macdougall, I.C., Macleod, A., Wiecek, A. & Cameron, S. (2004) Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(Suppl. 2), ii1–ii47.
88. Lo'pez, J.A., Kearon, C. & Lee, A.Y. (2004) Deep venous thrombosis. *Hematology. American Society Hematology Educational Programme*, 439–456.
89. Lo'tsch, J. & Geisslinger, G. (2006) Current evidence for a genetic modulation of the response to analgesics. *Pain*, 121, 1–5.
90. Ludwig, H., Hajek, R., To'thova', E., Drach, J., Adam, Z., Labar, B., Egyed, M., Spicka, I., Gisslinger, H., Greil, R., Kuhn, I., Zojer, N. & Hinke, A. (2009) Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*, 113, 3435–3442.
91. Mantyh, P.W., Clohisy, D.R., Koltzenburg, M. & Hunt, S.P. (2002) Molecular mechanisms of cancer pain. *Nature Reviews Cancer*, 2, 201–209.
92. Mao, J. (2008) Opioid-induced hyperalgesia. *Pain Clinical Updates*, XVI, 1–4.
93. Mao, J., Sung, B., Ji, R.R. & Lim, G. (2002) Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *Journal of Neuroscience*, 22, 8312–8323.
94. Masala, S., Fiori, R., Massari, F., Cantonetti, M., Postorino, M. & Simonetti, G. (2004) Percutaneous kyphoplasty: indications and technique in the treatment of vertebral fractures from myeloma. *Tumori*, 90, 22–26.
95. Mateos, M.V., Oriol, A., Mart'inez, J., Cibeira, M.T., de Paz, R., Terol, M.J., Garc'ıa-Lara˜na, J., Bengoechea, E., Mart'inez, R., Martin, A., de Arriba, F., Palomera, L., Herna'ndez, J., Bello, J.L., Mart'ın, M.L., Gonza'lez, Y., Blade, J., Lahuerta, J.J. & San Miguel, J.F. (2008a) Bortezomib (velcade)-melphalan-prednisone (VMP) versus velcade-thalidomide-prednisone (VTP) in elderly untreated multiple myeloma patients: which is the best partner for velcade: an alkylating or an immunomodulator agent? *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 112, Abstract 651.
96. Mateos, M.V., Garcia-Sanz, R., Colado, E., Olazabal, J. & San-Miguel, J. (2008b) Should prophylactic granulocyte-colony stimulating factor be used in multiple myeloma patients developing neutropenia under lenalidomide-based therapy? *British Journal of Haematology*, 140, 324–326.
97. Mavrokokki, T., Cheng, A., Stein, B. & Goss, A. (2007) Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65, 415–423.
98. McDonald, R.J., Trout, A.T., Gray, L.A., Dispenzieri, A., Thielen, K.R. & Kallmes, D.F. (2008) Vertebroplasty in multiple myeloma: outcomes in a large patient series. *American Journal of Neuroradiology*, 29, 642–648.
99. Melcher, L. (2005) Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. *Clinical Oncology*, 17, 12–15.
100. Menon, S.P., Rajkumar, S.V., Lacy, M., Falco, P. & Palumbo, A. (2008) Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *Cancer*, 112, 1522–1528.
101. Mileschkin, L., Stark, R., Day, B., Seymour, J.F., Zeldis, J.B. & Prince, H.M. (2006) Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns

- of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 4507–4514.
102. Mill, W.B. & Griffith, R. (1980) The role of radiation therapy in the management of plasma cell tumors. *Cancer*, 45, 647–652.
  103. Minton, O., Richardson, A., Sharpe, M., Hotopf, M. & Stone, P. (2008) A systematic review and metaanalysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *Journal of the National Cancer Institute*, 100, 1155–1166.
  104. Molassiotis, A., Fernandez-Ortega, P., Pud, D., Ozden, G., Platin, N., Hummerston, S., Scott, J.A., Panteli, V., Gudmundsdottir, G., Selvekerova, S., Patiraki, E. & Kearney, N. (2005a) Complementary and alternative medicine use in colorectal cancer patients in seven European countries. *Complementary Therapies in Medicine*, 13, 251–257.
  105. Molassiotis, A., Margulies, A., Fernandez-Ortega, P., Pud, D., Panteli, V., Bruyns, I., Scott, J.A., Gudmundsdottir, G., Browall, M., Madsen, E., Ozden, G., Magri, M., Selvekerova, S., Platin, N., Kearney, N. & Patiraki, E. (2005b) Complementary and alternative medicine use in patients with haematological malignancies in Europe. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 11, 105–110.
  106. Molassiotis, A., Wilson, B., Blair, S., Howe, T. & Cavet, J. (2011) Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. *Psycho-oncology*, 20, 88–97.
  107. Morgan, G.I., Davies, F.E., Gregory, W.M., Bell, S.E., Szubert, A.J., Cocks, K., Navarro Coy, N., Drayson, M.T., Owen, R.G., Ross, F.M., Jackson, G.H. & Child, J.A. (2009) The addition of thalidomide to the induction treatment of newly presenting myeloma patients increases the CR rate which is likely to translate into improved PFS and OS. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, 352.
  108. Mucci-LoRusso, P., Berman, B.S., Silberstein, P.T., Citron, M.L., Bressler, L., Weinstein, S.M., Kaiko, R.F., Buckley, B.J. & Reder, R.F. (1998) Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *European Journal of Pain*, 2, 239–249.
  109. Mumford, A.D., O'Donnell, J., Gillmore, J.D., Manning, R.A., Hawkins, P.N. & Laffan, M. (2000) Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *British Journal of Haematology*, 110, 454–460.
  110. Murray, S.M. & Pindoria, S. (2009) Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 21, CD002920.
  111. Nakazato, T., Ito, K., Ikeda, Y. & Kizaki, M. (2005) Green tea component, catechin, induces apoptosis of human malignant B cells via production of reactive oxygen species. *Clinical Cancer Research*, 11, 6040–6049.
  112. NCCN. (2010) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Cancer-and-Chemotherapy-Induced Anemia. Version 2.2011. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anemia.pdf).
  113. NICE. (2003a) Improving outcomes in haematological cancers-The Manual. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/docref.asp?d=90429>.
  114. National Institute for Clinical Excellence (NICE).(2003b) Balloon kyphoplasty for vertebral compression fractures. Interventional Procedure Guidance 20. National Institute for Health and Clinical Excellence, London. NICE. (2004) Improving supportive and palliative care for adults with cancer – The Manual. National Institute for Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10893/28816/28816.pdf>.

115. NIH Consensus Statement. (1997) Acupuncture. NIH Consensus Statement Online. <http://consensus.nih.gov/1997/1997acupuncture107html.htm>. 15, 1–34.
116. Niscola, P., Scaramucci, L., Romani, C., Giovannini, M., Maurillo, L., del Poeta, G., Cartoni, C., Arcuri, E., Amadori, S. & De Fabritiis, P. (2006) Opioids in pain management of blood-related malignancies. *Annals of Hematology*, 85, 489–501.
117. Nobile-Orazio, E., Barbieri, S., Baldini, L., Marmiroli, P., Carpo, M., Premoselli, S., Manfredini, E. & Scarlato, G. (1992) Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurologica Scandinavica*, 85, 383–390.
118. Ossipov, M.H. & Porreca, F. (2005) Challenges in the development of novel treatment strategies for neuropathic pain. *NeuroRx*, 2, 650–661.
119. Osterborg, A., Brandberg, Y., Molostova, V., Iosava, G., Abdulkadyrov, K., Hedenus, M. & Messinger, D. (2002) Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 2486–2494.
120. Palumbo, A., Bringhen, S., Caravita, T., Merla, E., Capparella, V., Callea, V., Cangialosi, C., Grasso, M., Rossini, F., Galli, M., Catalano, L., Zamagni, E., Petrucci, M.T., De Stefano, V., Ceccarelli, M., Ambrosini, M.T., Avonto, I., Falco, P., Ciccone, G., Liberati, A.M., Musto, P. & Boccadoro, M. (2006) Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*, 367, 825–831.
121. Palumbo, A., Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Richardson, P.G., San Miguel, J., Barlogie, B., Harousseau, J., Zonder, J.A., Cavo, M., Zangari, M., Attal, M., Belch, A., Knop, S., Joshua, D., Sezer, O., Ludwig, H., Vesole, D., Blade, J., Kyle, R., Westin, J., Weber, D., Bringhen, S., Niesvizky, R., Waage, A., von Lilienfeld-Toal, M., Lonial, S., Morgan, G.J., Orłowski, R.Z., Shimizu, K., Anderson, K.C., Boccadoro, M., Durie, B.G., Sonneveld, P. & Hussein, M.A. (2008a) Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 22, 414–423.
122. Palumbo, A., Facon, T., Sonneveld, P., Blade, J., Offidani, M., Gay, F., Moreau, P., Waage, A., Spencer, A., Ludwig, H., Boccadoro, M. & Harousseau, J.L. (2008b) Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood*, 111, 3968–3977.
123. Palumbo, A., Bringhen, S., Rossi, D., Magarotto, V., Di Raimondo, F., Ria, R., Offidani, M., Nozzoli, C., Patriarca, F., Callea, V., Benevolo, G., Marasca, R., Guglielmelli, T., Rizzo, M., Grasso, M., Petrucci, M.T., Omede, P., Gaidano, G. & Boccadoro, M. (2008c) A prospective, randomized, phase III study of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) versus bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed myeloma patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 112, 652.
124. Papas, A.S., Clark, R.E., Martuscelli, G., O’Loughlin, K.T., Johansen, E. & Miller, K.B. (2003) A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 31, 705–712.
125. Perrone, G., Hideshima, T., Ikeda, H., Okawa, Y., Calabrese, E., Gorgun, G., Santo, L., Cirstea, D., Rajee, N., Chauhan, D., Baccarani, M., Cavo, M. & Anderson, K.C. (2009) Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo. *Leukemia*, 23, 1679–1686.

126. Peterson, D.E., Bensadoun, R.J. & Roila, F. (2009) Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Annals of Oncology*, 20, 174–177.
127. Potting, C.M., Uitterhoeve, R., Op Reimer, W.S. & Van Achterberg, T. (2006) The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *European Journal of Cancer Care (English Language Edition)*, 15, 431–439.
128. Rajkumar, S.V., Jacobus, S., Callander, N.S., Fonseca, R., Vesole, D.H., Williams, M.E., Abonour, R., Siegel, D.S., Katz, M. & Greipp, P.R. (2009) 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. *The Lancet Oncology*, 11, 29–37.
129. Ransom, S., Jacobsen, P.B. & Booth-Jones, M. (2006) Validation of the Distress Thermometer with bone marrow transplant patients. *Psychooncology*, 15, 604–612.
130. Raphael, J., Ahmedzai, S., Hester, J., Urch, C., Barrie, J., Williams, J., Farquhar-Smith, P., Fallon, M., Hoskin, P., Robb, K., Bennett, M.I., Haines, R., Johnson, M., Bhaskar, A., Chong, S., Duarte, R. & Sparkes, E. (2010a) Cancer pain: Part 1: pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Medicine*, 11, 742–764.
131. Raphael, J., Hester, J., Ahmedzai, S., Barrie, J., Farquhar-Smith, P., Williams, J., Urch, C., Bennett, M.I., Robb, K., Simpson, B., Pittler, M., Wider, B., Ewer-Smith, C., Decourcy, J., Young, A., Lioffi, C., McCullough, R., Rajapakse, D., Johnson, M., Duarte, R. & Sparkes, E. (2010b) Cancer Pain: Part 2: Physical, Interventional and Complimentary Therapies; Management in the Community; Acute, Treatment-Related and Complex Cancer Pain: A Perspective from the British Pain Society Endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Medicine*, 11, 872–896.
132. Reid, C.M., Martin, R.M., Sterne, J.A., Davies, A.N. & Hanks, G.W. (2006) Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 166, 837–843. Richardson, A. (2006) Sharing the research agenda: confronting what we believe to be the nursing contribution to research in cancer care. *European Journal of Oncology Nursing*, 10, 91–92.
133. Richardson, P.G., Barlogie, B., Berenson, J., Singhal, S., Jagannath, S., Irwin, D., Rajkumar, S.V., Srkalovic, G., Alsina, M., Alexanian, R., Siegel, D., Orlowski, R.Z., Kuter, D., Limentani, S.A., Lee, S., Hideshima, T., Esseltine, D.L., Kauffman, M., Adams, J., Schenkein, D.P. & Anderson, K.C. (2003) A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *New England Journal of Medicine*, 348, 2609–2617.
134. Richardson, P.G., Blood, E., Mitsiades, C.S., Jagannath, S., Zeldenrust, S.R., Alsina, M., Schlossman, R.L., Rajkumar, S.V., Desikan, K.R., Hideshima, T., Munshi, N.C., Kelly-Colson, K., Doss, D., McKenney, M.L., Gorelik, S., Warren, D., Freeman, A., Rich, R., Wu, A., Olesnyckyj, M., Wride, K., Dalton, W.S., Zeldis, J., Knight, R., Weller, E. & Anderson, K.C. (2006a) A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*, 108, 3458–3464.
135. Richardson, P.G., Briemberg, H., Jagannath, S., Wen, P.Y., Barlogie, B., Berenson, J., Singhal, S., Siegel, D.S., Irwin, D., Schuster, M., Srkalovic, G., Alexanian, R., Rajkumar, S.V., Limentani, S., Alsina, M., Orlowski, R.Z., Najarian, K., Esseltine, D.,

- Anderson, K.C. & Amato, A.A. (2006b) Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 3113–3120.
136. Richardson, P.G., Xie, W., Mitsiades, C., Chanan-Khan, A.A., Lonial, S., Hassoun, H., Avigan, D.E., Oaklander, A.L., Kuter, D.J., Wen, P.Y., Kesari, S., Briemberg, H.R., Schlossman, R.L., Munshi, N.C., Heffner, L.T., Doss, D., Esseltine, D.L., Weller, E., Anderson, K.C. & Amato, A.A. (2009) Single-agent bortezomib in previously untreated multiple myeloma: efficacy, characterization of peripheral neuropathy, and molecular correlations with response and neuropathy. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 3518–3525.
137. Rizzo, J.D., Brouwers, M., Hurley, P., Seidenfeld, J., Arcasoy, M.O., Spivak, J.L., Bennett, C.L., Bohlius, J., Evanchuk, D., Goode, M.J., Jakubowski, A.A., Regan, D.H. & Somerfield, M.R. (2010) American Society of Hematology / American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood*, 116, 4045–4059.
138. Robertson, J.D., Nagesh, K., Jowitt, S.N., Dougal, M., Anderson, H., Mutton, K., Zambon, M. & Scarffe, J.H. (2000) Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *British Journal of Cancer*, 82, 1261–1265.
139. Rowbotham, M.C., Twilling, L., Davies, P.S., Reisner, L., Taylor, K. & Mohr, D. (2003) Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *New England Journal of Medicine*, 348, 1223–1232.
140. Salmon, S.E., Samal, B.A., Hayes, D.M., Hosley, H., Miller, S.P. & Schilling, A. (1967) Role of gamma globulin for immunoprophylaxis in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*, 277, 1336–1340.
141. Sampson, B.M., Greaves, M., Malia, R.G. & Preston, F.E. (1983) Acquired von Willebrand's disease: demonstration of a circulating inhibitor to the factor VIII complex in four cases. *British Journal of Haematology*, 54, 233–244.
142. Sane, D.C., Pizzo, S.V. & Greenberg, C.S. (1989) Elevated urokinase-type plasminogen activator level and bleeding in amyloidosis: case report and literature review. *American Journal of Hematology*, 31, 53–57.
143. Sarasquete, M., Gonzalez, M., San Miguel, J. & Garcia-Sanz, R. (2009) Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Diseases*, 15, 382–387.
144. Savage, D.G., Lindenbaum, J. & Garrett, T.J. (1982) Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Annals of Internal Medicine*, 96, 47–50.
145. Schutter, U., Grunert, S., Meyer, C., Schmidt, T. & Nolte, T. (2010) Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Current Medical Research and Opinion*, 26, 1377–1387.
146. Serlin, R.C., Mendoza, T.R., Nakamura, Y., Edwards, K.R. & Cleeland, C.S. (1995) When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain*, 61, 277–284.
147. Shafqat, A., Einhorn, L.H., Hanna, N., Sledge, G.W., Hanna, A., Juliar, B.E., Monahan, P. & Bhatia, S. (2005) Screening studies for fatigue and laboratory correlates in cancer patients undergoing treatment. *Annals of Oncology*, 16, 1545–1550.
148. Shaiova, L., Lapin, J., Manco, L.S., Shasha, D., Hu, K., Harrison, L. & Portenoy, R.K. (2004) Tolerability and effects of two formulations of oral transmucosal fentanyl

- citrate (OTFC; ACTIQ) in patients with radiation-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*, 12, 268–273.
149. Shammas, M.A., Neri, P., Koley, H., Batchu, R.B., Bertheau, R.C., Munshi, V., Prabhala, R., Fulciniti, M., Tai, Y.T., Treon, S.P., Goyal, R.K., Anderson, K.C. & Munshi, N.C. (2006) Specific killing of multiple myeloma cells by (–)-epigallocatechin-3-gallate extracted from green tea: biologic activity and therapeutic implications. *Blood*, 108, 2804–2810.
  150. Shi, H.Y., Mau, L.W., Chang, J.K., Wang, J.W. & Chiu, H.C. (2009a) Responsiveness of the Harris Hip Score and the SF-36: five years after total hip arthroplasty. *Quality of Life Research*, 18, 1053–1060.
  151. Shi, Q., Wang, X.S., Mendoza, T.R., Pandya, K.J. & Cleeland, C.S. (2009b) Assessing persistent cancer pain: a comparison of current pain ratings and pain recalled from the past week. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37, 168–174.
  152. Siemionow, K. & Lieberman, I.H. (2008) Surgical approaches to metastatic spine disease. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 2, 192–196.
  153. Silberman, J. & Lonial, S. (2008) Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematological Oncology*, 26, 55–65.
  154. Silverstein, A. & Doniger, D.E. (1963) Neurologic complications of myelomatosis. *Archives of Neurology*, 9, 534–544.
  155. Smith, T.J., Coyne, P.J., Staats, P.S., Deer, T., Stearns, L.J., Rauck, R.L., Boertz-Marx, R.L., Buchser, E., Catala, E., Bryce, D.A., Cousins, M. & Pool, G.E. (2005) An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical management (CMM). *Annals of Oncology*, 16, 825–833.
  156. Srkalovic, G., Cameron, M.G., Rybicki, L., Deitcher, S.R., Kattke-Marchant, K. & Hussein, M.A. (2004) Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*, 101, 558–666.
  157. Sung, L., Nathan, P.C., Alibhai, S.M., Tomlinson, G.A. & Beyene, J. (2007) Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Annals of Internal Medicine*, 147, 400–411.
  158. Tassinari, D., Sartori, S., Tamburini, E., Scarpi, E., Tombesi, P., Santelmo, C. & Maltoni, M. (2009) Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Palliative Care*, 25
  159. Tavares, M. (2003) National Guidelines for the use of complementary therapies in supportive palliative care.  
[http://www.fih.org.uk/information\\_library/publications/health\\_guidelines/complementary.html](http://www.fih.org.uk/information_library/publications/health_guidelines/complementary.html).
  160. Thomas, J., Karver, S., Cooney, G.A., Chamberlain, B.H., Watt, C.K., Slatkin, N.E., Stambler, N., Kremer, A.B. & Israel, R.J. (2008) Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *New England Journal of Medicine*, 358, 2332–2343.
  161. Thompson, C.A., Kyle, R., Gertz, M., Heit, J., Pruthi, R. & Pardanani, A. (2010) Systemic AL amyloidosis with acquired factor X deficiency: a study of perioperative bleeding risk and treatment outcomes in 60 patients. *American Journal of Hematology*, 85, 171–173.
  162. Tovey, P., Broom, A., Chatwin, J., Hafeez, M. & Ahmad, S. (2005) Patient assessment of effectiveness and satisfaction with traditional medicine, globalized complementary and alternative medicines, and allopathic medicines for cancer in Pakistan. *Integrative Cancer Therapies*, 4, 242–248.

163. Trotti, A., Colevas, A.D., Setser, A., Rusch, V., Jaques, D., Budach, V., Langer, C., Murphy, B., Cumberlin, R., Coleman, C.N. & Rubin, P. (2003) CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in Radiation Oncology*, 13, 176–181.
164. Tsavaris, N., Kopterides, P., Kosmas, C., Efthymiou, A., Skopelitis, H., Dimitrakopoulos, A., Pagouni, E., Pikazis, D., Zis, P.V. & Koufos, C. (2008) Gabapentin monotherapy for the treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain: a pilot study. *Pain Medicine*, 9, 1209–1216.
165. Twycross, R. & Wilcock, A. (eds) (2008) *Palliative Care Formulary*, 3rd edn. Radcliffe Medical Press, Abingdon. Vanstraelen, G., Baron, F., Frere, P., Hafraoui, K., Fillet, G. & Beguin, Y. (2005) Efficacy of recombinant human erythropoietin therapy started one month after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica*, 90, 1269–1270.
166. Ventafridda, V., Saita, L., Ripamonti, C. & De Conno, F. (1985) WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *International Journal of Tissue Reactions*, 7, 93–96.
167. Vriens, J., Nilius, B. & Vennekens, R. (2008) Herbal compounds and toxins modulating TRP channels. *Current Neuropharmacology*, 6, 79–96.
168. Walsh, J.C. (1971) The neuropathy of multiple myeloma. An electrophysiological and histological study. *Archives of Neurology*, 25, 404–414.
169. Wang, M., Weber, D.M., Delasalle, K. & Alexanian, R. (2005) Thalidomide-dexamethasone as primary therapy for advanced multiple myeloma. *American Journal of Hematology*, 79, 194–197.
170. Weber, D.M., Chen, C., Niesvizky, R., Wang, M., Belch, A., Stadtmauer, E.A., Siegel, D., Borrello, I., Rajkumar, S.V., Chanan-Khan, A.A., Lonial, S., Yu, Z., Patin, J., Olesnyckyj, M., Zeldis, J.B. & Knight, R.D. (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *New England Journal of Medicine*, 357, 2133–2142.
171. Weinstein, S.M., Messina, J. & Xie, F. (2009) Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain: a long-term, open-label safety study. *Cancer*, 115, 2571–2579.
172. Weitzman, R., Sauter, N., Eriksen, E.F., Tarassoff, P.G., Lacerna, L.V., Dias, R., Altmeyer, A., Csermak, Renner, K., McGrath, L., Lantwicki, L. & Hohneker, J.A. (2007) Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients – May 2006. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 62, 148–152.
173. Wolf, S., Barton, D., Kottschade, L., Grothey, A. & Loprinzi, C. (2008) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *European Journal of Cancer*, 44, 1507–1515.
174. Wu, J.S., Wong, R., Johnston, M., Bezjak, A. & Whelan, T. (1993) Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 55, 594–605.
175. Zangari, M., Barlogie, B., Anaissie, E., Saghaififar, F., Eddlemon, P., Jacobson, J., Lee, C.K., Thertulien, R., Talamo, G., Thomas, T., Van Rhee, F., Fassas, A., Fink, L. & Tricot, G. (2004) Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *British Journal of Haematology*, 126, 715–721.
176. Zonder, J.A., Barlogie, B., Durie, B.G., McCoy, J., Crowley, J. & Hussein, M.A. (2006) Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma

treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood*, 108, 403–404.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНИЙ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ**

1. Ponisch W , Andrea M , Wagner I , et al . Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated multiple myeloma and advanced renal failure using bortezomib in combination with bendamustine and prednisone . *J Cancer Res Clin Oncol* 2012 ; 138:1405 – 1412
2. Stephen Schey, Karthik Ramasamy, Beth Hazel, Shameem Mahmood, Sophie Corderoy . Bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone is an effective therapy for myeloma patients with end stage renal disease. Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*, 155, 620–641
3. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al. 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 the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 205–212.
4. P. Moreau<sup>1</sup>, J. San Miguel<sup>2</sup>, H. Ludwig<sup>3</sup>, H. Schouten<sup>4</sup>, M. Mohty<sup>5,6,7</sup>, M. Dimopoulos<sup>8</sup> & M. Dreyling<sup>9</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† *Annals of Oncology* : 1–5, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt297 (These Clinical Practice Guidelines are endorsed by the Japanese Society of Medical Oncology (JSMO))
5. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний Под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко Дополнения и обновления 2014 г. М.: ММА МедиаМедика, 2014. – 128 с.:
6. Gertz MA, Kalish LA, Kyle RA et al. Phase III study comparing vincristine, doxorubicin (Adriamycin), and dexamethasone (VAD) chemotherapy plus recombinant interferon alfa-2 in refractory or relapsed multiple myeloma. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol*. 1995;18:475-480.
7. Hussein MA, Baz R, Srkalovic G, et al. Phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, decreased-frequency dexamethasone, and thalidomide in newly diagnosed and relapsed-refractory multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:889-895.
8. Niesvizky R, Pekle K, Lyons L, et al. Dexamethasone alone, or in combination with low-dose thalidomide as induction therapy for advanced multiple, myeloma and the effect of the addition of clarithromycin (Biaxin) on response rate. Interim results of a prospective, sequential, randomized trial [abstract]. *Blood* 2003;102. Abstract 832
9. Gareth J. Morgan,<sup>1</sup> Faith E. Davies,<sup>1</sup> Walter M. Gregory Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica*. 2012 March; 97(3): 442–450.
10. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2013 Jun;21(3):647-9. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.03.022.[Therapeutic efficacy analysis of VD regimen and VAD regimen for multiple myeloma].



11. VD combination regimen increases survival in newly diagnosed high risk myeloma patients (ASH 2009)/ abstract 353
12. Facon T, Mary JY, Pégourie B, Attal M, Renaud M, Sadoun A, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood*. Feb 15 2006;107(4):1292-8
13. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J et al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica* 2010; 95: 1913-1920.
14. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pergourie B et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370:1209–1218.
15. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–917.
16. Pieter Sonneveld et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT, VOLUME 30 NUMBER 24 AUGUST 20 2012..*
17. Glasmacher A, Hahn A, Hoffmann F, et al. A systematic review of phase II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Hematol*. 2005;132:584–593
18. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001; 86:399–403.
19. Palumbo A, Bertola A, Falco P, et al. Efficacy of low dose thalidomide as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hemat J*. 2004;5:318–324
20. Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, et al. Low dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Hematol*. 2005;129:763–770
21. Offidani M, Corvatta L, Marconi M, Visani G, Alesiani F, Brunori M Meletios A. Dimopoulos,1 Meral Beksac,2 Lotfi Benboubker,Low-dose thalidomide with pegylated liposomal doxorubicin and high-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II study.*Haematologica* 2006; 91: 133–136
22. Davies FE, Wu P, Jenner M, Srikanth M, Saso R, Morgan GJ. 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: 1149–1150.
23. Meletios A. Dimopoulos,1 Meral Beksac,2 Lotfi Benboubker et al. Phase II study of bortezomib–dexamethasone alone or with added cyclophosphamide or lenalidomide for sub-optimal response as second-line treatment for patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2013 August; 98(8): 1264–1272.
24. Kropff M, Bisping G, Schuck E, Liebisch P, Lang N, Hentrich M et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; 138:330–337.

25. Reece DE, Rodriguez GP, Chen C, Trudel S, Kukreti V, Mikhael J et al. Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4777–4783.
26. Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, Anaissie E, Szymonifka J, Hoering A et al. VTD combination therapy with bortezomibthalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1419–1427