

# Диагностика и лечение множественной миеломы

Рекомендации Британского форума по множественной миеломе и Скандинавской исследовательской группы по множественной миеломе, 2005 г.

В 2001 г. рабочая группа Британского форума по множественной миеломе по поручению Британского комитета по стандартизации в гематологии опубликовала рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы (UK Myeloma Forum, 2001). В том же году была опубликована обновленная версия рекомендаций Скандинавской исследовательской группы по множественной миеломе, впервые вышедших в 1995 г. (соответственно на скандинавских языках). В обоих случаях рекомендации готовились в соответствии с принципами доказательной медицины, и тем более знаменательным оказалось их сходство. Позже, в ходе неофициального контакта между обеими группами, возникло решение подготовить новый вариант — единые рекомендации.

В настоящие рекомендации включены разделы по лучевой диагностике и лечению поражения костей, изменения в классификации множественной миеломы и делении ее на стадии, а также новые методы лечения и препараты, в том числе талидомид, бортезомиб и трансплантация стволовых клеток после щадящей подготовительной химиотерапии.

## 1. Введение и методы

### 1.1. Методы

Подготовка настоящих рекомендаций включала следующие этапы:

- создание из числа представителей обеих организаций рабочих групп по разным вопросам;
- оценка рекомендаций, опубликованных в Великобритании и скандинавских странах с 2001 г.

*Источник:* UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. A. Smith, F. Wisloff, D. Samson. British Journal of Haematology, 2006; 132:410—451.

© 2005 by the Blackwell Publishing Ltd. Все права защищены.

- подбор важнейших публикаций, появившихся до 30 ноября 2004 г., в том числе в Кокрановской библиотеке, базе данных Medline и других базах данных в интернете; при необходимости в окончательный вариант рекомендаций включались статьи, появившиеся позднее;
- просмотр материалов крупных научных конференций;
- оставление рекомендаций на основе обзора литературы и мнений ведущих специалистов;
- консультации с представителями других врачебных специальностей;
- рассмотрение вопросов, связанных с правовой и социальной защитой больного при участии Международного фонда борьбы с множественной миеломой (Великобритания);
- обсуждение рекомендаций исполнительным органом Британского форума по множественной миеломе, Британским комитетом по стандартизации в гематологии и региональными координаторами Скандинавской исследовательской группы по множественной миеломе;
- обсуждение рекомендаций группой из 100 членов Британского гематологического общества.

Настоящие рекомендации касаются ключевых вопросов ведения больных с множественной миеломой. Уровни обоснованности данных и классы рекомендаций представлены в табл. 1 и 2. Подробных схем химиотерапии, включающих дозы, здесь нет: их описание выходит за рамки настоящих рекомендаций. Предоставление более подробной информации и конкретных схем для проведения химиотерапии и сопутствующего ей лечения — задача местного онкологического центра или онкологической сети (либо учреждения, исполняющего их функции). Приводимые в тексте дозы относятся главным образом к конкретным клиническим испытаниям или лечению больных с поражением почек. Авторы рекомендаций потратили немало сил и времени на уточнение приводимых схем, препаратов и доз. Тем не менее мы

**Таблица 1.** Уровни обоснованности данных

Уровень	Описание
Ia	Данные метаанализа рандомизированных испытаний
Ib	Данные по крайней мере одного рандомизированного испытания
IIa	Данные по крайней мере одного правильно организованного нерандомизированного исследования, включая испытания II фазы и исследования «случай—контроль»
IIb	Данные правильно организованных псевдо-экспериментальных (то есть без запланированного вмешательства) исследований других типов, включая обсервационные исследования
III	Данные правильно организованных описательных исследований. Данные метаанализа, рандомизированных контролируемых испытаний или испытаний II фазы, опубликованные только в виде реферата
IV	Мнения авторитетных специалистов или экспертных комиссий, в том числе основанные на клинических наблюдениях

**Таблица 2.** Классы рекомендаций

Класс	Описание
Класс А (данные уровня Ia или Ib)	Данные по крайней мере одного правильно организованного рандомизированного испытания с хорошо воспроизводимыми результатами
Класс В (данные уровня IIa, IIb или III)	Данные правильно организованных исследований в отсутствие результатов рандомизированных испытаний
Класс С (данные уровня IV)	Мнения экспертных комиссий или основанные на клинических наблюдениях мнения авторитетных специалистов

предостерегаем от бездумного следования рекомендациям. Врач должен составлять собственное мнение с учетом новых исследований и накопленного клинического опыта, принимать во внимание, что мнения разных специалистов могут различаться и, наконец, что никто не застрахован от ошибок. Назначая лекарственные средства, необходимо внимательно читать инструкцию, вложенную в упаковку, и проверять дозы.

Обновленные версии настоящих рекомендаций будут размещены на сайтах Британского гематологического общества, Британского комитета по стандартизации в гематологии, Британского форума по множественной миеломе и Скандинавской исследовательской группы по множественной миеломе. Полная переработка рекомендаций планируется к сентябрю 2008 г.

## 1.2. Общие вопросы

### 1.2.1. Эпидемиология

Множественная миелома — это плазмноклеточная опухоль; заболеваемость ею в Великобритании и Скандинавских странах составляет примерно 50:1 000 000 в год при среднем возрасте больных око-

ло 70 лет (Turesson et al., 1984; Hjorth et al., 1992; Office of National Statistics 2001; Phekoo et al., 2004). Множественная миелома чаще поражает темнокожих, чем белых. Эпидемиология ее изучена мало. Как правило, заболевание возникает de novo и лишь в небольшом числе случаев — на фоне доброкачественной моноклональной гаммапатии.

Примерно 15% случаев множественной миеломы приходится на возраст моложе 60 лет, еще 15% — на возраст 60—65 лет. Те, кому на момент установления диагноза нет и 40 лет, составляют лишь 2% больных. Эта статистика важна при планировании отдельных видов лечения, например высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток. Несмотря на то что верхняя возрастная граница для интенсивного лечения растет, множественную миелому по-прежнему лечат в основном противоопухолевыми средствами для приема внутрь.

### 1.2.2. Клиническая картина

Клинические проявления множественной миеломы разнообразны. К ним относятся:

- признаки поражения костей (обычно упорная, необъяснимая боль в спине);
- нарушение функции почек;
- анемия (как правило, нормоцитарная нормохромная) и реже лейкопения и тромбоцитопения;
- гиперкальциемия;
- рецидивирующие или хронические бактериальные инфекции;
- синдром повышенной вязкости крови;
- симптомы сдавления спинного мозга или его корешков;
- признаки амилоидоза, например нефротический синдром и сердечная недостаточность;
- случайно выявленное стойкое повышение СОЭ или вязкости плазмы.

При подозрении на множественную миелому больного немедленно направляют к специалисту. Сдавление спинного мозга, гиперкальциемия и почечная недостаточность — это неотложные состояния, требующие немедленной госпитализации. Если при обычном электрофорезе выявлена парапротеинемия, но нет других симптомов миеломной болезни (включая анемию, гиперкальциемия и поражение почек), необходима плановая консультация специалиста.

### 1.2.3. Службы и исследования, необходимые для ведения больных с множественной миеломой

В ведении больных с множественной миеломой должны участвовать врачи разных специальностей, имеющие опыт лечения таких больных и возглавляемые гематологом или онкологом. В Великобритании — это многопрофильная бригада онкологической сети; в Дании, Норвегии и Швеции в работе участвуют национальные гематологические общества.

Квалифицированное ведение больных множественной миеломой подразумевает доступность (по месту лечения или в соседних учреждениях) некоторых видов специализированной помощи (табл. 3). Такая помощь должна предоставляться в соответствии с четко разработанными схемами.

**Таблица 3.** Службы и исследования, необходимые для ведения больных с множественной миеломой

Диагностические службы	Гематологические исследования (включая патоморфологические). Биохимические исследования. Лучевая диагностика
Специализированная помощь	Нефрологическая (включая возможность быстро провести гемодиализ). Онкологическая (включая лучевую терапию). Хирургическая ортопедическая. Нейрохирургическая. Аккредитованный центр по трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови
Вспомогательные службы	Медицинские сестры, имеющие опыт ухода за гематологическими и онкологическими больными. Специалисты (включая средний медицинский персонал) по хосписной помощи и паллиативному лечению. Аптечно-фармацевтическая служба по продаже противоопухолевых препаратов. ЛФК/реабилитация. Административное обеспечение регистрации больных, контроля за качеством медицинской помощи и клинических испытаний. Справочные службы для больных, в том числе предоставляющие информацию о системе социальной помощи и финансовые консультации. Группа поддержки для больных с множественной миеломой

Трансплантацию стволовых клеток проводят только в центре, аккредитованном Европейской исследовательской группой по трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови, оснащенном всем необходимым для оказания онкогематологическим больным высокоспециализированной помощи (BCSH, 1995).

Важнейшую роль в ведении больных с множественной миеломой играет поддерживающее лечение, о чем нужно обязательно рассказать больному. Однако научных публикаций по этой теме мало, поэтому большинство приводимых рекомендаций относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности IV (СИ).

Необходимо, чтобы на всех этапах лечения поддерживалась тесная связь между гематологической бригадой, прочими специалистами и врачом общей практики.

## 2. Обследование, диагностика и показания к лечению

### 2.1. Обследование и диагностика

#### 2.1.1. Обследование

При подозрении на множественную миелому проводят предварительное обследование (табл. 4), после чего переходят к дополнительным методам, подтверждающим диагноз. Для выявления парапротеина и определения его типа проводят обычный и иммунофиксационный электрофорез белков сыворотки и мочи. Иммунофиксационный электрофорез показан

также больным, у которых высока вероятность множественной миеломы, но обычный электрофорез дал отрицательный результат.

Содержание парапротеина в сыворотке определяют с помощью денситометрии М-градиента; методом иммунохимического анализа можно измерить сывороточную концентрацию иммуноглобулинов, что особенно важно, когда парапротеин представлен IgA и IgD. Уровень легких цепей в моче определяют напрямую в суточной моче или рассчитывают по концентрации креатинина в любой порции мочи. Это исследование можно заменить измерением уровня свободных легких цепей в сыворотке и определением соотношения каппа- и лямбда-цепей. Последние два исследования особенно ценны для диагностики и наблюдения при болезни легких цепей (Bradwell et al., 2003), а также при отрицательном результате иммунофиксационного электрофореза белков сыворотки и мочи (несекретирующая форма множественной миеломы) (Drayson et al., 2001).

Для подтверждения диагноза вполне достаточно обнаружить более 10% плазматических клеток в пунктате костного мозга, однако исследование биоптата или гистологическое исследование аспирата костного мозга позволяют точнее оценить плазмноклеточную инфильтрацию (Rajkumar et al., 2001). Даже информативную пункцию по возможности следует дополнять трепанобиопсией подвздошной кости: если по окончании лечения не удастся получить пунктат такого же качества и придется прибегнуть к трепанобиопсии, у врача будет исходная картина для сравнения.

Клинические испытания цитогенетических методов и флюоресцентной гибридизации *in situ*, вероятно, дадут немало важных для прогноза сведений и прояснят клиническую пригодность этих методов. Проточная цитофлуориметрия клеток костного мозга позволяет оценить иммунофенотип плазматических клеток, подтвердить их моноклональное происхождение (опухолевую природу) и определить процент делящихся клеток (пролиферативный индекс, который оценивают по включению меченого тимидина в ДНК). Оценка иммунофенотипа и моноклональной природы особенно важна, когда доля плазматических клеток в пунктате костного мозга меньше 10%. Иммунофенотипирование может оказаться полезным и для оценки эффективности лечения. Опухолевую природу плазматических клеток можно также определить при иммуногистохимическом исследовании биоптата костного мозга.

Всем больным проводят рентгенографию скелета; КТ и МРТ применяют по особым показаниям (см. ниже).

#### 2.1.2. Диагностические критерии и дифференциальная диагностика

Диагноз множественной миеломы обычно ставят при выявлении парапротеина в сыворотке или моче либо при обнаружении остеолитических очагов на рентгенограмме в сочетании с увеличением числа плазматических клеток в костном мозге (Greipp, 1992). К другим заболеваниям, при которых возможно появление парапротеина, относятся:

Таблица 4. Обследование при множественной миеломе

Предварительные исследования	Исследования, подтверждающие диагноз	Исследования для определения массы опухоли и прогноза	Исследования для оценки поражения внутренних органов	Исследования, показанные отдельным больным
Общий анализ крови; СОЭ или вязкость плазмы	Стернальная пункция ± трепанобиопсия подвздошной кости	Цитогенетическое исследование костного мозга или флуоресцентная гибридизация in situ	Общий анализ крови (анемия)	Иммуногистохимическое исследование костного мозга или проточная цитофлуориметрия; сывороточные концентрации витамина В <sub>12</sub> и фолиевой кислоты <sup>a</sup>
Сывороточные уровни электролитов, креатинина, кальция, альбумина и мочевой кислоты; АМК; электрофорез белков сыворотки и мочи; содержание нормальных (поликлональных) иммуноглобулинов	Имунофиксационный электрофорез белков сыворотки или мочи	Содержание парапротеина в сыворотке и моче; кальций; альбумин; β <sub>2</sub> -микроглобулин	АМК и креатинин сыворотки; клиренс креатинина (измеренный или рассчитанный по формуле); кальций; альбумин; лактатдегидрогеназа; С-реактивный белок; содержание нормальных (поликлональных) иммуноглобулинов	
Прицельная рентгенография при местных симптомах	Рентгенография скелета <sup>b</sup>	Рентгенография скелета	Рентгенография скелета	МРТ, КТ

<sup>a</sup> Если есть макроцитоз (часто встречается при множественной миеломе).

<sup>b</sup> Рекомендации по рентгенографии скелета даны в разделе 3.1.

- доброкачественная моноклональная гаммапатия;
- AL-амилоидоз;
- солитарная плазмочитома (костная или мягкотканая);
- В-клеточные лимфомы (в том числе макроглобулинемия Вальденстрема);
- хронический лимфолейкоз.

Учитывая высокую распространенность доброкачественной моноклональной гаммапатии (ею страдают до 2% людей старше 50 лет и 3% людей старше 70 лет) и широкое применение электрофореза белков сыворотки, обнаружение парапротеина в сыворотке в большинстве случаев указывает на доброкачественную моноклональную гаммапатию, а не на множественную миелому. Поэтому важное значение имеет дифференциальная диагностика этих заболеваний.

Международная рабочая группа по множественной миеломе недавно рекомендовала новую классификацию доброкачественной моноклональной гаммапатии и множественной миеломы; в основу классификации легли уровень парапротеина в сыворотке, доля плазматических клеток в костном мозге и наличие или отсутствие поражения органов и тканей (The International Myeloma Working Group, 2003). На основании этих критериев выделяют доброкачественную моноклональную гаммапатию, бессимптомную множественную миелому и клинически выраженную множественную миелому (табл. 5). Бессимптомная множественная миелома отличается от клинически выраженной отсутствием поражения органов и тканей (табл. 6).

Бессимптомная множественная миелома соответствует формам, ранее называвшимся медленно прогрессирующей и тлеющей множественной миеломой. Однако у некоторых больных, несмотря на по-

ражение внутренних органов, клинические симптомы отсутствуют; такие случаи, ввиду необходимости немедленного лечения, относят к клинически выраженной форме. При бессимптомной множественной миеломе немедленное лечение не требуется, но необходимо тщательное наблюдение.

Дополнительно обследовать людей, у которых обнаружен лишь парапротеин в небольшом количестве, нецелесообразно. Хотя к диагностическим критериям доброкачественной моноклональной гаммапатии относятся плазмочитоз в костном мозге менее 10% и отсутствие остеолитов по данным рентгенографии, нет смысла проводить исследование костного мозга и рентгенографию скелета пожилым, у которых нет ни признаков поражения органов и тканей, ни других симптомов, но в небольших количествах присутствует парапротеин. Полученные при этом данные вряд ли повлияют на тактику ведения. При планировании обследования больных с бессимптомной формой болезни следует учитывать их возраст, сопутствующие заболевания и уровень парапротеина.

Следует также отметить, что незначительное количество белка Бенс-Джонса в моче и снижение содержания нормальных (поликлональных) иммуноглобулинов не обязательно свидетельствуют о злокачественном новообразовании, а встречаются и при доброкачественной моноклональной гаммапатии (Kyle et al., 2002).

Диагностика AL-амилоидоза и солитарной плазмочитомы освещается в последних рекомендациях Британского форума по множественной миеломе и Британского комитета по стандартизации в гематологии (Soutar et al., 2004; UK Myeloma Forum, 2004; British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology, 2004).

## 28 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

**Таблица 5.** Диагностические критерии доброкачественной моноклональной гаммапатии и множественной миеломы (International Myeloma Working Group, 2003)

Доброкачественная моноклональная гаммапатия	Бессимптомная множественная миелома	Клинически выраженная множественная миелома <sup>а</sup>
Уровень парапротеина в сыворотке <30 г/л	Уровень парапротеина в сыворотке >30 г/л или доля моноклональных плазматических клеток в костном мозге >10%	Парапротеин в сыворотке или моче <sup>б</sup>
Доля моноклональных плазматических клеток в костном мозге <10% и незначительная плазмоклеточная инфильтрация по данным трепанобиопсии подвздошной кости (если эти исследования проводились)		Моноклональные плазматические клетки в костном мозге или плазмоцитомы в биоптате
Нет ни поражения органов и тканей (в том числе остеолитического), ни других симптомов множественной миеломы. Отсутствуют признаки других заболеваний, сопровождающихся пролиферацией В-лимфоцитов, а также признаки AL-амилоидоза и прочих нарушений, вызванных отложением легких или тяжелых цепей либо отложением целых иммуноглобулинов <sup>в</sup>	Нет ни поражения органов и тканей (в том числе остеолитического), ни жалоб	Поражение органов и тканей, включая остеолитическое (см. табл. 6)

<sup>а</sup> При доброкачественной моноклональной гаммапатии могут наблюдаться AL-амилоидоз и IgM-парапротеинемическая нейропатия.

<sup>б</sup> Уровень парапротеина сам по себе не имеет диагностического значения. В небольшом числе случаев парапротеин не определяется ни в сыворотке, ни в моче, но имеется поражение органов и тканей и увеличено содержание плазматических клеток в костном мозге (несекретирующая форма миеломной болезни).

<sup>в</sup> При поражении органов и тканей даже в отсутствие жалоб ставят диагноз клинически выраженной множественной миеломы, поскольку таким больным необходимо срочное лечение.

**2.1.3. Рекомендации**

Данные рекомендации относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности III (CIII).

- При диагностике следует использовать критерии Международной рабочей группы по множественной миеломе.
- Обследование должно включать методы, перечисленные в табл. 4. Особое внимание нужно уделить выявлению поражения органов и тканей, чтобы выяснить, кому из больных без клинических проявлений множественной миеломы необходимо лечение.
- Прогностическое значение генетических нарушений неоспоримо, но при их интерпретации необходимо учитывать результаты клинических испытаний, изучавших роль этих нарушений в выборе лечения.

**Таблица 6.** Поражение органов и тканей при множественной миеломе (International Myeloma Working Group, 2003)<sup>а</sup>

Гиперкальциемия	Скорректированная сывороточная концентрация кальция более чем на 0,25 ммоль/л выше верхней границы нормы или превышает 2,75 ммоль/л
Почечная недостаточность	Обусловлена множественной миеломой (см. раздел 6.2)
Анемия	Гемоглобин на 2 г% ниже нижней границы нормы либо менее 10 г% (100 г/л)
Поражение костей	Остеолитические очаги, остеопороз, компрессионные переломы (уточнить помогает МРТ или КТ)
Прочие	Синдром повышения вязкости крови, амилоидоз, рецидивирующие бактериальные инфекции (чаще 2 раз за 12 мес)

<sup>а</sup> Если нет уверенности, что поражение органов и тканей обусловлено множественной миеломой, диагностическим критерием служит доля плазматических клеток в костном мозге более 30%.

- При планировании обследования больных с бессимптомной формой болезни учитывают их возраст, сопутствующие заболевания и уровень парапротеина.
- В отсутствие анемии, гиперкальциемии, поражения почек и других признаков множественной миеломы для постановки диагноза доброкачественной моноклональной гаммапатии не обязательно проводить рентгенографию скелета и исследование костного мозга. Эти исследования рекомендуются молодым больным и, возможно, пожилым с уровнем парапротеина выше 20 г/л.
- Для подтверждения диагноза доброкачественной моноклональной гаммапатии через 3 и 6 мес проводят повторное обследование и измеряют уровень парапротеина.

**2.2. Наблюдение и показания к лечению**

Химиотерапия показана при клинически выраженной форме, а также при бессимптомной форме с поражением органов и тканей. По данным двух рандомизированных контролируемых испытаний, в остальных случаях бессимптомной множественной миеломы раннее назначение химиотерапии не приносит пользы (Hjorth et al., 1993; Riccardi et al., 2000).

Риск перерождения доброкачественной моноклональной гаммапатии в множественную миелому или В-клеточную лимфому составляет в среднем 1% в год. Единственным достоверным прогностическим фактором служит уровень парапротеина в сыворотке (Kyle et al., 2002; Kyle and Rajkumar, 2003). Риск перерождения через 10 лет (в процентах) приблизительно соответствует уровню парапротеина (в г/л): например, при уровне 20 г/л риск составляет 20%. Несмотря на гипогаммаглобулинемию, вероятность бактериемии при доброкачественной моноклональной гаммапатии лишь вдвое выше, чем у здоровых (Gregerson et al., 1998).

У половины больных с бессимптомной множественной миеломой в течение 12—32 мес появляются клинические признаки болезни (Wisloff et al., 1991; Hjørth et al., 1993; Dimopoulos et al., 1993; Weber et al., 1997). Девять из 71 больного с бессимптомной формой умерли от инфекции до развития клинически выраженной формы (Wisloff et al., 1991). У больных без клинических симптомов, но с рентгенологическими признаками поражения костей (хотя бы одним остеолитическим очагом) риск прогрессирования высок: в половине случаев клинически выраженная форма развивается в течение 8 мес (Wisloff et al., 1991; Dimopoulos et al., 1993). Важно помнить, что по новой международной классификации (The International Myeloma Working Group, 2003) поражение костей расценивается как признак клинически выраженной формы даже в отсутствие жалоб и требует лечения.

Как показали два исследования, если нет поражения костей, но есть изменения в костном мозге (по данным МРТ), риск прогрессирования болезни тоже высокий (Weber et al., 1997; Mariette et al., 1999). Однако прогностическая ценность изменений на МРТ гораздо меньше, чем прогностическая ценность рентгенологических признаков остеолита. Как сообщили Mariette et al. (1999), даже при изменениях на МРТ время прогрессирования в половине случаев составляло более 25 мес. Weber et al. (1997) обнаружили, что данные МРТ ухудшают прогноз только при наличии других неблагоприятных прогностических признаков (высокий уровень парапротеина, белок Бенс-Джонса в моче, М-градиент, образованный IgA).

### 2.2.1. Рекомендации

- Наблюдение за больными с доброкачественной моноклональной гаммапатией и бессимптомной множественной миеломой должно быть длительным. Регулярность осмотров зависит от риска прогрессирования. Этот риск наиболее высок при доброкачественной моноклональной гаммапатии с высоким уровнем парапротеина и при бессимптомной множественной миеломе (ВІІІ).
  - При бессимптомной множественной миеломе наблюдение должно включать регулярные осмотры (обычно 1 раз в 3 мес) с измерением уровня парапротеина в сыворотке и моче. Исследование костного мозга и рентгенографию скелета проводят реже либо при появлении новых симптомов (СІІ).
  - При доброкачественной моноклональной гаммапатии наблюдение также должно включать регулярные осмотры с измерением уровня парапротеина в сыворотке; при низком риске прогрессирования интервалы между осмотрами должны составлять 6—12 мес (СІІ).
- Больных и врачей общей практики необходимо информировать о риске и клинических признаках прогрессирования (табл. 6) (СІІ).
- Лечение начинают только при прогрессировании заболевания или при появлении признаков поражения органов и тканей (АІb).
- Рентгенологические признаки поражения костей даже в отсутствие клинических симптомов служат

показанием к немедленному лечению (ВІІb). Теперь в таких случаях ставят диагноз клинически выраженной множественной миеломы.

### 2.3. Прогностические факторы и определение стадии клинически выраженной множественной миеломы

Течение множественной миеломы отличается большим разнообразием: продолжительность жизни больных колеблется от нескольких недель до 20 лет и более. Чтобы сравнивать исходы в одном исследовании и сопоставлять результаты разных испытаний, необходимо анализировать прогностические факторы. Лучшие классификации по стадиям позволяют предсказать выживаемость для отдельного больного с чувствительностью и специфичностью около 70%. Целесообразно ли опираться на такие классификации при выборе лечения, неизвестно.

Высокие уровни  $\beta_2$ -микроглобулина и С-реактивного белка в сыворотке, а также гипоальбуминемия относятся к плохим прогностическим признакам (Bataille et al., 1992; Jacobson et al., 2003). Атипичные плазматические клетки и высокий пролиферативный индекс тоже указывают на неблагоприятный прогноз (Greipp et al., 1993). К важным прогностическим факторам относятся хромосомные аномалии. Прогноз существенно хуже при моносомии по 13-й хромосоме или делеции 13-й хромосомы, при гиподиплоидном, псевдодиплоидном или практически тетраплоидном кариотипе и некоторых компенсированных транслокациях — t(4;14), t(14;16) (Fonseca et al., 2004). Вероятно, использование ДНК-чипов расширит наши знания в этой области.

С тех пор как была разработана классификация Дьюри—Салмона (Durie and Salmon, 1975), предпринимались неоднократные попытки ее усовершенствовать. В частности, добавить концентрацию альбумина и уровень  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке, которые эта классификация не учитывала. Недавно рабочей группой по множественной миеломе был предложен Международный прогностический индекс, который, в зависимости от уровня альбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке, делит больных на три группы независимо от получаемого лечения (табл. 7; Greipp et al., 2003). Дополнение этой модели цитогенетическими данными может повысить точность определения стадии.

**Таблица 7.** Новая международная классификация множественной миеломы по стадиям (Greipp et al., 2003)

Стадия	Критерии	Медиана продолжительности жизни, мес
I	Уровень $\beta_2$ -микроглобулина <3,5 мг/л, уровень альбумина >35 г/л	62
II	Ни I, ни III <sup>a</sup>	45
III	Уровень $\beta_2$ -микроглобулина >5,5 мг/л	29

<sup>a</sup> Выделяют две подстадии: 1) уровень  $\beta_2$ -микроглобулина <3,5 мг/л и уровень альбумина <35 г/л; 2) уровень  $\beta_2$ -микроглобулина 3,5—5,5 мг/л независимо от уровня альбумина.

### 2.3.1. Рекомендации

Данные рекомендации относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности IV (СИ).

- Вместо классификации Дьюри—Салмона рекомендуется пользоваться Международным прогностическим индексом, учитывающим уровни альбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке.
- Прогноз необходимо оценить до начала лечения, опираясь как минимум на уровни альбумина и  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке. Если есть возможность, используют цитогенетические методы или флюоресцентную гибридизацию *in situ*, однако интерпретировать полученные результаты следует с осторожностью.
- В настоящее время нет данных в пользу применения прогностических факторов для индивидуального выбора лечения.

### 2.4. Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивают по изменению уровня парапротеина в сыворотке или по экскреции легких цепей иммуноглобулинов с мочой. Обязательный критерий — отсутствие новых очагов поражения в органах и тканях. Критерии, представленные в табл. 8, составлены на основе критериев Международной рабочей группы по множественной миеломе (подробнее см. *Bladé et al., 1998*). Признак полной ремиссии — исчезновение парапротеина по данным иммунофиксационного электрофореза. Если парапротеин не выявляется при обычном электрофорезе, но по-прежнему обнаруживается при электрофорезе с иммунофиксацией, прогноз такой же, как и у больных с частичной ремиссией, в то время как при отрицательном результате электрофореза с иммунофиксацией прогноз значительно лучше (*Lahuerta et al., 2000; Davies et al., 2001*). Таким образом, если при обычном электрофорезе парапротеин не определяется, проводят иммунофиксационный электрофорез.

Исследование костного мозга необходимо только для подтверждения полной ремиссии и для оценки эффективности лечения при несекретирующей форме множественной миеломы. В табл. 8 содержатся также критерии рецидива и прогрессирования. Рецидив — это возобновление заболевания после полной ремиссии; если полной ремиссии не было, говорят о прогрессировании болезни.

Хотя полная ремиссия после высокодозной химиотерапии — благоприятный прогностический фактор для продолжительности ремиссии и выживаемости (*Lahuerta et al., 2000; Davies et al., 2001*), пока не доказано, что целью лечения должно быть именно достижение полной ремиссии. У каждого четвертого больного со снижением уровня парапротеина менее чем на 50% на фоне стандартной химиотерапии и у каждого десятого больного со снижением уровня парапротеина менее чем на 25% достигается стабилизация; прогноз в таких случаях не хуже, чем при снижении уровня парапротеина на 50% и более (*Olojohunbe et al., 1996; Durie et al., 2004a*).

Выявление легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке используют для наблюдения за больными с несекретирующей формой множественной миеломы и с болезнью легких цепей (*Grayson et al., 2001; Brad-*

*well et al., 2003*). Недавно показано, что определение легких цепей помогает и в оценке эффективности лечения больных, у которых парапротеин образован целыми молекулами иммуноглобулинов; благодаря быстрому выведению легких цепей изменение их концентрации позволяет раньше выявить эффект от лечения, чем изменение концентрации целых молекул иммуноглобулинов (*Mead et al., 2004*).

## 3. Лучевая диагностика

С помощью лучевой диагностики определяют распространенность и тяжесть поражения органов и тканей при первичном обследовании, выявляют и оценивают осложнения, следят за течением болезни. Традиционно используют обзорную рентгенографию, КТ и МРТ.

**Таблица 8.** Критерии эффективности лечения множественной миеломы<sup>а</sup>

Полная ремиссия	Отсутствие парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксационного электрофореза в течение как минимум 6 нед; доля плазматических клеток в костном мозге менее 5%
Частичная ремиссия	Снижение уровня парапротеина в сыворотке более чем на 50% либо снижение экскреции легких цепей иммуноглобулинов с мочой на 90% (или до уровня менее 200 мг/сут) в течение 6 нед <sup>б</sup>
Минимальный эффект	Снижение уровня парапротеина в сыворотке на 25—49% либо снижение экскреции легких цепей иммуноглобулинов с мочой на 50—89% (но сохранение ее на уровне, превышающем 200 мг/сут) в течение 6 нед <sup>б</sup>
Отсутствие эффекта	Не отвечает ни критериям минимального эффекта, ни критериям прогрессирования болезни
Стабилизация	Нет признаков продолжающегося поражения органов и тканей; изменение уровня парапротеина в сыворотке и экскреции легких цепей с мочой менее чем на 25% в течение 3 мес
Прогрессирование	Нарастание поражения органов и тканей (несмотря на лечение или после достижения стабилизации); повышение уровня парапротеина в сыворотке более чем на 25% (более 5 г/л), либо увеличение экскреции парапротеина с мочой более чем на 25% (более 200 мг/сут), либо увеличение доли плазматических клеток в костном мозге более чем на 25% (абсолютное число — не менее 10%) <sup>в</sup>
Рецидив	Повторное появление признаков заболевания, включая повышение уровня парапротеина, определяемого с помощью иммунофиксационного электрофореза, на фоне полной ремиссии

<sup>а</sup> В соответствии с критериями Европейской исследовательской группы по трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови, Регистра Международного общества по трансплантации костного мозга и Регистра по ауто трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови.

<sup>б</sup> При несекретирующей форме доля плазматических клеток в костном мозге должна уменьшиться более чем на 50% от исходного уровня (частичная ремиссия) или на 25—49% от исходного уровня (минимальный эффект).

<sup>в</sup> При несекретирующей форме доля плазматических клеток в костном мозге должна увеличиться более чем на 25% (абсолютное число не менее 10%); в отдельных случаях можно прибегнуть к МРТ.

Исследуется также эффективность новых многообещающих методов, таких как позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -2-дезоксиглюкозой) и сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -изонитрилом. Целесообразность применения двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии тщательно не изучалась.

С внедрением все более сложных методов лучевой диагностики важное значение приобрел выбор наиболее подходящего исследования. При каждом обследовании необходимо вновь оценивать, нужно ли проводить то или иное исследование (т.е. повлияет ли результат на тактику ведения больного). Направляя в отделение рентгенологии заявку на исследование, необходимо предоставлять точные клинические данные — тогда можно быть уверенным в том, что и метод, и время проведения диагностической процедуры будут выбраны правильно.

### 3.1. Установление диагноза

#### 3.1.1. Обзорная рентгенография

Стандартным методом обследования при подозрении на множественную миелому остается рентгенография скелета; прослеживается четкая связь между распространенностью поражения и размером опухоли на момент выявления (Durie & Salmon, 1975). Рентгенография общедоступна, позволяет исследовать значительную часть скелета и выявить изменения в длинных трубчатых костях, угрожающие переломом. Для прогнозирования вероятности перелома и решения вопроса о целесообразности погружного остеосинтеза можно использовать балльную шкалу, учитывающую клинические и рентгенологические изменения (Migels, 1989). В то же время рентгенография малочувствительна (изменения на рентгенограмме появляются, только когда потеря губчатого вещества достигает 30%; Snapper & Khan, 1971), малоспецифична и не позволяет достоверно диагностировать диффузный остеопороз (Scane et al., 1994).

#### 3.1.2. КТ

КТ с большей чувствительностью, чем обзорная рентгенография, обнаруживает мелкие остеолитические очаги, позволяет установить наличие и степень поражения мягких тканей и провести пункционную биопсию для гистологического подтверждения диагноза (Kyle et al., 1985). Нередко с помощью КТ удается прояснить природу подозрительных участков, обнаруженных при рентгенографии, установить причину симптомов, не сопровождающихся изменениями на обзорной рентгенограмме, и исследовать те участки скелета, которые невозможно как следует осмотреть при обзорной рентгенографии, — лопатки, ребра и грудину. КТ помогает при планировании лучевой терапии и хирургического лечения (Walker et al., 2003).

#### 3.1.3. МРТ

МРТ применяют для оценки распространенности и характера поражения мягких тканей. Это метод выбора для обследования больных с симптомами сдавления спинного мозга (Joffe et al., 1988): МРТ позволяет точно определить уровень и степень сдавления спинного мозга или его корешков, размеры опухоли,

степень ее прорастания в эпидуральное пространство (см. раздел 9).

К тому же с помощью МРТ можно установить характер поражения костного мозга. Некоторые изменения имеют прогностическое значение: отмечена зависимость между характером изменений (очаговые или диффузные) и массой опухоли (Moulopoulos et al., 1992; Carlson et al., 1995; Stabler et al., 1996; Lecouvet et al., 1998a). На поздней стадии множественной миеломы изменения на МРТ позвоночника свидетельствуют о более высоком риске перелома позвонков (Lecouvet et al., 1997). Однако прогнозировать место перелома с помощью МРТ нельзя (Lecouvet et al., 1998b).

МРТ играет важную роль в дифференциальной диагностике множественной миеломы и солитарной плазмоцитомы. При определении стадии солитарной костной плазмоцитомы МРТ позвоночника и малого таза выявляет поражения, которые почти у 80% больных на рентгенограмме не видны (Moulopoulos et al., 1993). Диагностика и лечение солитарной плазмоцитомы освещены в рекомендациях Британского комитета по стандартизации в гематологии (Soutar et al., 2004).

#### 3.1.4. Сцинтиграфия костей

Чувствительность сцинтиграфии костей в диагностике множественной миеломы невелика из-за низкой активности остеобластов в очагах остеолита (Bataille et al., 1982; Ludwig et al., 1982). Изредка при сцинтиграфии находят очаги поражения, незаметные при рентгенографии, например в лопатке или грудине, но КТ в таких случаях более чувствительна.

#### 3.1.5. Позитронно-эмиссионная томография

Предварительные исследования показали, что позитронно-эмиссионную томографию можно применять для выявления скрытых очагов множественной миеломы и солитарной плазмоцитомы (Kato et al., 2000; Orchard et al., 2002; Schirrmeyer et al., 2003).

#### 3.1.6. Двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия

Это стандартный метод диагностики остеопороза (Kanis & Gluer, 2000). Низкая плотность поясничных позвонков в момент установления диагноза множественной миеломы свидетельствует о повышенном риске ранних компрессионных переломов (Abildgaard et al., 2004). Однако на результат исследования могут влиять остеоартроз позвоночника, остеофиты (Masud et al., 1993), а также компрессионные переломы позвонков, что затрудняет применение этого метода при множественной миеломе.

#### 3.1.7. Рекомендации

- Рентгенография скелета служит частью стандартного обследования при определении стадии вновь выявленной множественной миеломы и включает рентгенографию грудной клетки в передней прямой проекции; рентгенографию в передней прямой и боковой проекциях шейного отдела позвоночника (включая снимок через открытый рот), грудного и поясничного отделов позвоночника, плечевых и бедренных костей, черепа и таза. Кро-

- ме того, исследуют в соответствующих проекциях все пораженные участки (*CIV*).
- КТ используют для детального изучения сомнительных изменений на обзорной рентгенограмме, например остеолитических очагов, особенно в тех участках скелета, которые плохо видны на рентгенограмме, — в ребрах, грудине и лопатках (*BIII*).
  - КТ применяется также для исследования тех участков скелета, поражение которых проявляется клинически, но не определяется рентгенологически (*BIII*).
  - КТ и МРТ показаны для определения характера и распространенности поражения мягких тканей; эти методы могут дать взаимодополняющую информацию (*BIII*).
  - При необходимости можно провести биопсию пораженных тканей под контролем КТ (*BIII*).
  - МРТ — метод выбора при подозрении на сдавление спинного мозга (*BIIb*).
  - МРТ позвоночника показана при солитарной костной плазмоцитоме независимо от локализации первичного очага (по поводу которого началось обследование) (*CIV*).
  - Сцинтиграфия костей не входит в число стандартных диагностических исследований при множественной миеломе (*CIV*).
  - Двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия обычно не используется при ведении больных с множественной миеломой (*CIV*).

### 3.2. Наблюдение за течением болезни

Остеолитические очаги редко исчезают на фоне лечения, поэтому обзорная рентгенография малопригодна для оценки его эффективности. С другой стороны, увеличение числа или размеров остеолитических очагов служит признаком рецидива или прогрессирования болезни (табл. 8).

Если есть симптомы поражения костей, подозрительные участки исследуют целенаправленно. Полученные снимки обязательно сравнивают со сделанными ранее. Если прогрессирование отмечено раньше чем через 3 мес с момента получения предыдущих снимков, в отсутствие новых симптомов поражения костей повторная рентгенография вряд ли даст новую информацию. При боли в костях обследование начинают с рентгенографии скелета. Если рентгенологических изменений не обнаружено, для выяснения причины симптомов можно провести КТ или МРТ. МРТ помогает отличить компрессионный перелом вследствие опухолевого поражения от компрессионного перелома, вызванного сопутствующим остеопорозом (Lecouvet et al., 2001; Uetani et al., 2004).

При прогрессировании болезни повторная рентгенография скелета не обязательна, даже если есть признаки нарастающего поражения костей. Остеолитические очаги редко исчезают на фоне лечения, и ценность повторных снимков невелика, особенно если рентгенография проводится слишком часто. Кроме того, больные с множественной миеломой плохо переносят рентгенографию, которая может оказаться болезненной. И, наконец, не стоит неоправданно подвергать больных сопряженному с этим исследованием

рisku развития других злокачественных новообразований (Berrington de Gonzalez and Darby, 2004).

При несекретирующей форме множественной миеломы МРТ костного мозга можно использовать как для установления диагноза, так и для наблюдения, хотя опыт оценки результатов МРТ, полученных после лечения, невелик. По некоторым данным, остаточные изменения в костном мозге свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе (Angtuaco et al., 1999), но этот вывод еще предстоит подтвердить в других исследованиях. Позитронно-эмиссионная томография, по-видимому, позволяет обнаружить остаточную опухоль после лечения и выявить больных с неблагоприятным прогнозом, у которых после высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых клеток крови сохраняется усиленное поглощение фтордезоксиглюкозы ( $^{18}\text{F}$ -2-дезоксиглюкозы) костным мозгом или экстрамедуллярными очагами (Durie et al., 2002).

### 3.2.1. Рекомендации

- При появлении новых симптомов поражения костей показаны целенаправленное обследование и сравнение вновь полученных данных с исходными (*CIII*).
- КТ и МРТ применяют в тех случаях, когда клинические проявления не сопровождаются изменениями на рентгенограмме (*BIII*).
- Иногда в наблюдении за течением болезни помогают МРТ и позитронно-эмиссионная томография (*CIII*).

## 4. Лечение боли

Симптомы поражения костей — боль и компрессионные переломы позвонков вследствие остеопороза — самые частые проявления множественной миеломы. Боль возникает у 80% больных (Kyle, 1975); она бывает генерализованной и локальной и требует активного лечения. Последнее включает местные (в том числе лучевую терапию и ортопедические операции) и системные вмешательства.

Важную роль играет и патогенетическое лечение, т.е. химиотерапия. Как показало 6-е исследование множественной миеломы, проведенное Британским Советом медицинских исследований, ослабление боли служит одним из показателей эффективности химиотерапии (McCloskey et al., 1998). Лечение боли — обязательный компонент комплексного плана ведения больного с множественной миеломой.

Методы обезболивания подбирают индивидуально, единых рекомендаций на этот счет нет. Цель лечения — обеспечить длительное обезболивание при минимуме побочных эффектов. Больному надо дать достаточно времени, чтобы описать боль. Расспрос не только помогает правильно выбрать метод обезболивания, но уже сам по себе служит важным компонентом лечения.

### 4.1. Системное лечение

Регулярно отмечают потребность в анальгетиках. Это позволяет полуколичественно оценить интенсивность боли. Уменьшение потребности в анальгетиках обычно служит признаком успешного лечения. Эф-

фект от химиотерапии или местного обезболивания нередко позволяет отказаться от сильных анальгетиков. Одно из условий успеха — участие больного и его родственников.

Анальгетики, применяемые при множественной миеломе, представлены в табл. 9. Их назначают поэтапно, в соответствии с трехступенчатой схемой подбора обезболивающих средств, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organisation, 1986; Niscola et al., 2004; рис. 1). НПВС лучше не назначать либо использовать крайне осторожно, так как они обладают нефротоксическим действием и раздражают слизистую желудка. Сильные наркотические анальгетики часто вызывают тошноту и запор; при появлении этих побочных эффектов следует назначать противорвотные средства (например, циклизин, метоклопрамид или галоперидол; Niscola et al., 2004) и слабительные.

В ряде случаев помогает назначение дополнительных препаратов, не относящихся к анальгетикам. При нейропатии можно использовать amitriptilin, карбамазепин или габапентин. Глюкокортикоиды, прежде всего дексаметазон, подходят для обезболивания на поздней стадии множественной миеломы. Во многих больницах прибегают к помощи специализированных клиник по лечению боли, особенно в тяжелых случаях — при упорной локальной боли, например, обусловленной постгерпетической невралгией. Отдельным больным помогают альтернативные методы лечения — релаксация, ароматерапия и гипноз.

#### 4.1.1. Рекомендации

Данные рекомендации относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности III (CIII).

- Анальгетики подбирают в зависимости от интенсивности боли.
- НПВС не рекомендуются.
- Анальгетики принимают (или вводят) регулярно.
- Прием внутрь предпочтительнее парентерального введения.
- Побочные эффекты требуют активного лечения.
- Регулярно отмечают потребность в анальгетиках.
- В отдельных случаях назначают препараты, не относящиеся к анальгетикам.
- Обязательно используют альтернативные методы обезболивания.

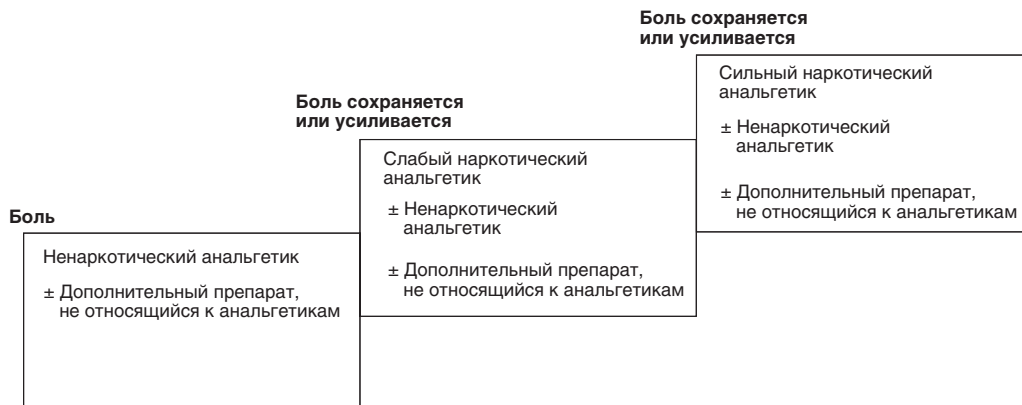
## 4.2. Местное лечение

### 4.2.1. Лучевая терапия при боли в костях

Локальное облучение помогает при боли в костях и поражении мягких тканей. Суммарные очаговые дозы должны быть сравнительно низкими, чтобы уменьшить риск осложнений и при возобновлении боли повторить курс лечения. Данных о влиянии дозы на эффект облучения при множественной миеломе очень мало. Mill и Griffith (1980) сообщили результаты лучевой терапии 128 больных (в общей сложности 278 полей облучения; дозы колебались в широких пределах). Облегчение (91% больных) или полное исчезновение боли (21% больных) в половине случаев достигалось при облучении в суммарной дозе 10—15 Гр при разовой дозе 2—3 Гр. Повторного облучения потребовали лишь 6% полей независимо от того, в какой дозе они облучались вначале. Leigh et al. (1993) предоставили результаты облучения 316 полей у 101 больного. Эффект отмечен в 97% случаев (в 26% — полный) при средней суммарной очаговой дозе 25 Гр (диапазон — от 3 до 60 Гр). В 6% случаев отмечены рецидивы (поло-

**Таблица 9.** Лечение боли при множественной миеломе

Группа препаратов	Примеры	Комментарии
Ненаркотические анальгетики	Парацетамол, 1 г 4—6 раз в сутки. Применяется при легкой и умеренной боли	Внутри в виде таблеток или в жидкой форме; выпускается и в виде ректальных свечей
НПВС		Лучше не назначать; если использовать, то с большой осторожностью
Слабые наркотические анальгетики	Эффективны при умеренной боли. Парацетамол/кодеин: 8 мг кодеина и 500 мг парацетамола; обычная доза — 2 таблетки каждые 6 ч. Кодеин, 30—60 мг, или дигидрокодеин, 30—60 мг, до 6 раз в сутки	В начале лечения возможны оглушенность, сонливость. Наркотические анальгетики вызывают запор, обычно требующий назначения слабительных. При поражении почек назначают с осторожностью
Сильные наркотические анальгетики (природные опиоиды)	Эффективны при умеренной и сильной боли. Морфин — препарат выбора при сильной боли; назначают в инъекциях либо в таблетках, начиная с 5—10 мг каждые 4 ч. После определения суточной потребности в анальгетиках можно перевести больного на таблетки длительного действия; при обострении боли, если необходимо, дополнительно назначают морфин короткого действия по 5—10 мг. Диаморфин лучше растворяется в воде и поэтому предпочтительнее для парентерального применения (постоянная инфузия или повторные инъекции каждые 4 ч)	То же, что и для слабых наркотических анальгетиков
Синтетические наркотические анальгетики	Эффективны при умеренной и сильной боли. Оксикодон можно назначать внутрь. Фентанил в виде пластыря, обеспечивающего непрерывное поступление препарата через кожу, можно с успехом применять вместо морфина длительного действия	



**Рисунок 1.** Трехступенчатая схема подбора обезболивающих средств, предложенная ВОЗ.

вина наступила через 16 мес), потребовавшие повторного облучения. Ни частота улучшений, ни частота рецидивов от дозы не зависели.

По данным 6 рандомизированных исследований, при метастазах различных опухолей в кости, включая множественную миелому, однократное облучение (обычно в дозе 8 Гр) дает не меньший обезболивающий эффект, чем фракционированное облучение (Hoskin et al., 2001). Метастазы множественной миеломы столь же радиочувствительны, как и метастазы других опухолей, и полученные данные вполне применимы к множественной миеломе. Таким образом, для облегчения боли в костях при множественной миеломе рекомендуется однократное облучение в дозе 8 Гр.

#### 4.2.2. Переломы длинных трубчатых костей

Переломы длинных трубчатых костей требуют иммобилизации с последующей лучевой терапией. Облучение ослабляет боль и, возможно, ускоряет срастание костных отломков. Рекомендации по выбору дозы те же, что и в разделе 4.2.1. Рекомендуется однократное облучение в дозе 8 Гр.

#### 4.2.3. Нестабильность позвоночника и боль при компрессионных переломах позвонков

Компрессионные переломы позвонков могут быть причиной упорной боли, нестабильности позвоночника и неврологических нарушений. При нестабильности позвоночника и неврологических нарушениях больного немедленно направляют к ортопеду или нейрохирургу. Хирургические методы лечения нестабильности позвоночника включены в последние рекомендации по лечению плазмоцитомы, разработанные Британским форумом по множественной миеломе и Британским комитетом по стандартизации в гематологии (Soutar et al., 2004). Боль в спине обычно лечат консервативно, однако при стойкой и упорной боли в отсутствие нестабильности позвоночника и неврологических нарушений необходима консультация ортопеда или специалиста по инвазивной радиологии. Для лечения боли при компрессионных переломах позвонков применяют новейшие методы — чрескожную вертебропластику и чрескожную баллонную кифопластику.

#### 4.2.4. Чрескожная вертебропластика

Чрескожная вертебропластика — это чрескожное введение в тело позвонка полиметакрилата или аналогичного биоматериала; вмешательство проводят под местной анестезией после небольших доз транквилизаторов, для контроля используют рентгеноскопию или КТ (Jensen and Kallmes, 2002). Одновременно можно провести пластику нескольких позвонков. В результате вмешательства уменьшается боль и укрепляются тела позвонков, но высота позвонков не восстанавливается. Об использовании чрескожной вертебропластики при множественной миеломе не опубликовано ни одного рандомизированного исследования. Однако последние клинические наблюдения (Diamond et al., 2004) выявили, что это вмешательство существенно уменьшает боль и степень инвалидизации.

#### 4.2.5. Чрескожная баллонная кифопластика

Чрескожная баллонная кифопластика — это чрескожное введение в тело позвонка баллончика, который при расширении восстанавливает высоту тела позвонка. После этого баллончик удаляют и образовавшуюся полость заполняют биоматериалом — «костным цементом». Метод позволяет восстановить высоту тел позвонков, что впоследствии может привести к уменьшению боли и восстановлению функции позвоночника. Данные о применении чрескожной баллонной кифопластики при множественной миеломе пока ограничиваются единичными сообщениями и небольшими клиническими наблюдениями (Fourney et al., 2003). В 2003 г. Национальный институт усовершенствования клинической медицины проанализировал результаты чрескожной баллонной кифопластики при компрессионных переломах позвонков и дал следующие рекомендации (NICE, 2003).

- Вмешательство допустимо только в том случае, если при возникновении осложнений есть возможность быстро перейти к операции на позвоночнике.
- Вопрос об индивидуальных показаниях и противопоказаниях к вмешательству должен решаться несколькими специалистами.
- Врач, выполняющий вмешательство, должен иметь соответствующие подготовку и опыт.

- Вмешательство показано только в отсутствие эффекта от консервативного лечения.

В недавних сообщениях говорится о наступлении улучшения у 16 из 19 больных с множественной миеломой, которым провели чрескожную баллонную кифопластику. При этом эффективность — уменьшение боли и улучшение функции — была сопоставима с эффективностью вмешательства при остеопорозе (Lane et al., 2004). По-видимому, это перспективный метод, но он требует дальнейшего изучения.

#### 4.2.6. Рекомендации

Данные рекомендации относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности III (СIII).

- Локальное облучение уменьшает боль; рекомендуется однократное облучение в дозе 8 Гр.
- При переломах длинных трубчатых костей показана иммобилизация с последующей лучевой терапией; рекомендуется однократное облучение в дозе 8 Гр.
- При упорной боли можно использовать чрескожную вертебропластику или чрескожную баллонную кифопластику.
- Чрескожную баллонную кифопластику применяют в соответствии с приведенными выше рекомендациями Национального института усовершенствования клинической медицины.

## 5. Гиперкальциемия и поражение костей

### 5.1. Гиперкальциемия

Клинически выраженная или бессимптомная гиперкальциемия осложняет до 30% случаев множественной миеломы; гиперкальциемия обычно возникает в активной фазе болезни — в начале или при рецидиве. Раннее выявление и лечение гиперкальциемии существенно снижают риск поражения почек. Гиперкальциемия требует интенсивной инфузионной терапии, включающей введение физиологического раствора и дифосфонатов; в период лечения необходимо тщательно следить за водно-электролитным балансом и функцией почек.

В двух рандомизированных контролируемых испытаниях сравнивали эффективность золедроновой кислоты (4 и 8 мг в/в в течение 5 мин) и памидроната натрия (90 мг в/в в течение 2 ч) при умеренной и тяжелой паранеопластической гиперкальциемии (уровень кальция в крови более 3 ммоль/л). Как показал анализ данных о 275 больных, при лечении золедроновой кислотой, независимо от дозы, частота и длительность ремиссий были выше, чем при лечении памидронатом натрия (Major et al., 2001). На 4-е сутки уровень кальция нормализовался примерно у 50% больных, получавших золедроновую кислоту, и лишь у 33,3% больных, получавших памидронат натрия. Золедроновая кислота в дозе 4 мг была рекомендована для начального лечения гиперкальциемии, в дозе 8 мг — для лечения стойкой гиперкальциемии или ее рецидива. Во время лечения необходимо тщательно следить за функцией почек, так как есть сообщения о нефротоксичности золедроновой кислоты.

В/в введение диуретиков (например, фуросемида) увеличивает экскрецию кальция с мочой и, кроме то-

го, бывает необходимо для поддержания водного баланса. При стойкой гиперкальциемии дополнительно применяют глюкокортикоиды в/в, можно также назначить кальцитонин в/м.

#### 5.1.1. Рекомендации

Данные рекомендации относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности III (СIII).

- При легкой гиперкальциемии (скорректированная сывороточная концентрация кальция составляет 2,6—2,9 ммоль/л) назначают обильное питье.
- При умеренной и тяжелой гиперкальциемии (скорректированная сывороточная концентрация кальция — 2,9 ммоль/л и более) проводят инфузионную терапию и при необходимости назначают фуросемид.
- Если больной не получает дифосфонаты, немедленно назначают их.
- Если больной получает дифосфонаты, увеличивают их дозу или переходят на более сильный препарат.
- При стойкой гиперкальциемии проводят дополнительное лечение.

### 5.2. Применение дифосфонатов

Боль в костях, гиперкальциемия и патологические переломы часто осложняют течение множественной миеломы и нередко приводят к гибели больных. Для профилактики этих осложнений все шире применяют длительное лечение дифосфонатами.

#### 5.2.1. Эффективность

Систематизированный обзор по применению дифосфонатов при множественной миеломе (Djulbegovic et al., 2002) содержал данные 10 плацебо-контролируемых испытаний клодроната натрия, памидроната натрия и этидроната натрия и предварительные результаты испытаний ибандроната. На основании метаанализа было сделано заключение, что дополнительное назначение дифосфонатов при множественной миеломе уменьшает боль и снижает риск переломов позвонков, но не влияет на смертность.

Опубликованы результаты рандомизированных испытаний этидроната натрия, клодроната натрия, памидроната натрия, золедроновой кислоты и ибандроната при множественной миеломе (табл. 10). Необходимо отметить, что критерии оценки результатов лечения в разных испытаниях были разными. Прием этидроната натрия бесполезен при множественной миеломе и может вызвать остеопороз (Belch et al., 1991). Клодронат натрия (Lahtinen et al., 1992; McCloskey et al., 1998) улучшает состояние больных, впервые получающих химиотерапию, в том числе тех, у кого нет остеолитических очагов. В других испытаниях (см. ниже) дифосфонаты применялись на поздних стадиях множественной миеломы. Сравнительных испытаний приема клодроната натрия и в/в введения дифосфонатов не проводилось, как и рандомизированных испытаний ризедроната натрия и алендроната натрия. По данным небольшого исследования, ризедронат натрия замедляет метаболизм костной ткани (Roux et al., 1994), больше про этот препарат ничего не известно.

**Таблица 10.** Рандомизированные испытания дифосфонатов

Препарат	Контроль	Исследование	Доза и путь введения	Стадия множественной миеломы	Результаты
Клодронат натрия	Плацебо	Lahtinen et al., 1992	2400 мг/сут внутрь	I—III	Уменьшение боли, замедление развития новых остеолитических очагов
Клодронат натрия	Плацебо	McCloskey et al., 1998	1600 мг/сут внутрь	I—III	Снижение риска переломов позвонков и других костей, ослабление боли, замедление уменьшения роста, улучшение общего состояния
Памидронат натрия	Плацебо	Berenson et al., 1998	90 мг в/в 1 раз в 4 нед	III хотя бы с одним остеолитическим очагом	Снижение частоты костных осложнений
Золедроновая кислота	Памидронат натрия	Rosen et al., 2003	Золедроновая кислота, 4 или 8 мг, либо памидронат натрия, 90 мг, в/в 1 раз в 4 нед	III	Золедроновая кислота так же эффективна, как и памидронат натрия
Ибандронат	Плацебо	Menssen et al., 2002	2 мг в/в ежемесячно	II—III	Нет различий между группами ибандроната и плацебо

### 5.2.2. Экономическая эффективность

Информация о стоимости длительного лечения дифосфонатами противоречива: Финское исследование клодроната натрия не выявило увеличения затрат (Laakso et al., 1994), в то время как Британский Совет медицинских исследований показал, что такое лечение на 17% дороже (Bruce et al., 1999). Систематизированный обзор применения дифосфонатов при злокачественных новообразованиях (Ross et al., 2004) включал и оценку расходов. Затраты на предупреждение одного костного осложнения с помощью памидроната натрия, 90 мг в/в один раз в месяц, составили 1500 фунтов стерлингов (лечение проводили в течение 4 лет, если больной не умер раньше).

### 5.2.3. Дифосфонаты и функция почек

Во время лечения дифосфонатами необходимо следить за функцией почек; может потребоваться снижение дозы препарата. Неблагоприятное влияние на функцию почек оказывают азотсодержащие дифосфонаты — памидронат натрия и золедроновая кислота; оно наиболее вероятно при превышении рекомендуемой дозы или скорости введения (Rosen et al., 2001; Desikan et al., 2002; Chang et al., 2003; Barri et al., 2004). Сообщается об ухудшении функции почек у двух больных, получавших одновременно с золедроновой кислотой талидомид (Jones et al., 2002).

Производители дают следующие рекомендации.

**Клодронат натрия:** при клиренсе креатинина 10—30 мл/мин дозу снижают вдвое, при клиренсе менее 10 мл/мин препарат противопоказан.

**Памидронат натрия:** при поражении почек скорость введения препарата снижают до 20 мг/ч.

**Золедроновая кислота:** перед каждым введением определяют сывороточную концентрацию креатинина, проводят инфузионную терапию; при сывороточной концентрации креатинина более 265 мкмоль/л препарат не рекомендуется.

### 5.3. Нерешенные вопросы

Общепризнанно, что дифосфонаты снижают риск костных осложнений при множественной миеломе, однако некоторые вопросы, касающиеся применения этих препаратов, пока не решены.

#### 5.3.1. Какой препарат лучше

Клодронат натрия, памидронат натрия и золедроновая кислота примерно равноэффективны, но различаются простотой применения, осложнениями и стоимостью. Следовательно, при выборе препарата можно руководствоваться практическими вопросами и пожеланиями больного.

#### 5.3.2. Кому показано лечение

В обоих исследованиях клодроната натрия (Lahtinen et al., 1992; McCloskey et al., 1998) участвовали больные без поражения костей. Анализ данных в подгруппах показал, что препарат эффективен в отсутствие поражения костей, хотя достоверность полученных сведений была бы выше, если бы этот признак учитывался при рандомизации. В исследованиях памидроната натрия и золедроновой кислоты участвовали только больные, у которых был хотя бы один остеолитический очаг. Тем не менее недавно небольшое исследование, в котором участвовали больные с бессимптомной формой множественной миеломы (Musto et al., 2003, см. ниже), подтверждает целесообразность применения дифосфонатов в отсутствие поражения костей.

#### 5.3.3. Лечение бессимптомной формы множественной миеломы

Сравнение памидроната натрия, в/в 1 раз в месяц, и плацебо при впервые выявленной множественной миеломе, не требующей химиотерапии, подтверждает профилактический эффект памидроната натрия в отношении костных осложнений; в остальном препарат не влияет на течение болезни (Musto et al., 2003). На момент опубликования данных прогрессирование отмечалось у 21 из 90 больных; поражение костей

было выявлено у 9 из 11 больных в группе плацебо и у 4 из 10 больных в группе памидроната натрия.

#### 5.3.4. Дозы

Исследований, посвященных определению оптимальных доз дифосфонатов, не проводилось. По данным рандомизированных испытаний, золедроновая кислота в дозе 8 мг признана слишком нефротоксичной (Benson et al., 2001; Rosen et al., 2001, 2003).

#### 5.3.5. Продолжительность лечения

По некоторым данным, лечение клодронатом натрия эффективно в течение 4 лет (McCloskey et al., 1998); данных о более длительном лечении препаратом нет. Действие памидроната натрия (Benson et al., 1998) наиболее выражено в первые 12 мес, к 21-му месяцу оно уже ослабевает. Причиной появившихся недавно предупреждений об опасности длительного неадекватного дифосфонатами послужили сообщения об асептическом остеонекрозе челюстей у больных с множественной миеломой на фоне длительного применения памидроната натрия и золедроновой кислоты; риск этого осложнения существенно возрастает после 12 мес лечения (Durie et al., 2004b, Vannucci et al., 2004).

#### 5.3.6. Потребность в препаратах кальция

Клинически значимая гипокальциемия редко наблюдается у больных, получающих клодронат натрия, но возможна при лечении более сильными дифосфонатами. Производители советуют больным, получающим золедроновую кислоту, ежедневно принимать кальций в дозе 500 мг и витамин D в дозе 400 МЕ. В рандомизированных исследованиях всем больным назначали кальций и витамин D; данных о лечении золедроновой кислотой, памидронатом натрия и клодронатом натрия без применения препаратов кальция и витамина D нет. Препараты кальция могут нарушать всасывание клодроната натрия.

#### 5.3.7. Влияние на выживаемость

В двух испытаниях (Benson et al., 1998; McCloskey et al., 2001) отмечено увеличение выживаемости в отдельных подгруппах больных: у получающих 2-ю линию химиотерапии и памидронат натрия; у получающих клодронат натрия в отсутствие поражения костей. По-видимому, это погрешности анализа данных в подгруппах, а не клинически значимый эффект.

#### 5.3.8. Прогрессирование поражения костей на фоне лечения дифосфонатами

Рекомендаций на этот случай нет. Вероятно, целесообразнее не отменять лечение, а увеличить дозу препарата или заменить его более сильным.

#### 5.3.9. Рекомендации

- Дифосфонаты рекомендуются всем больным с множественной миеломой, которым необходима химиотерапия независимо от того, есть у них поражение костей или нет (*A1b*).
- Лечение продолжают как минимум 2 года (*A1b*); сейчас его, как правило, проводят неопределенно долго, однако информации о длительном лечении дифосфонатами мало.

- Можно применять клодронат натрия внутрь (1600 мг/сут или в эквивалентной дозе в зависимости от формы выпуска), памидронат натрия в/в и золедроновую кислоту в/в (*A1b*). Памидронат натрия, 90 мг в/в ежемесячно, по эффективности эквивалентен золедроновой кислоте, 4 мг в/в ежемесячно (*A1b*). Выбор препарата определяется предпочтениями врача и желанием больного.
- При выборе доз, продолжительности и частоты инфузий следуют рекомендациям производителей, тщательно следят за функцией почек. Каждый раз перед введением золедроновой кислоты определяют сывороточную концентрацию креатинина.
- Особая осторожность необходима при назначении дифосфонатов больным с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью; при сывороточной концентрации креатинина более 265 мкмоль/л золедроновую кислоту не назначают.
- Рекомендаций по применению дифосфонатов при бессимптомной форме множественной миеломы пока нет.

## 6. Поражение почек

Поражение почек — частое осложнение множественной миеломы, его распространенность составляет 30% при впервые выявленном заболевании (Knudsen et al., 1994), а в дальнейшем достигает 50% (Alexanian et al., 1990a; Winearls, 1995). Тяжелая почечная недостаточность, требующая гемодиализа или других серьезных вмешательств, развивается у 3—12% больных (Clark, Shetty and Soutar, 1999). В патогенезе почечной недостаточности играют роль многие факторы — обезвоживание, гиперкальциемия, гиперурикемия, инфекция, применение нефротоксичных препаратов, но наибольшую опасность представляют легкие цепи иммуноглобулинов, повреждающие проксимальные канальцы. Поэтому почечная недостаточность наиболее вероятна при болезни легких цепей. Реже причиной поражения почек служит отложение амилоида или легких цепей, а также плазмоклеточная инфильтрация (Clark, Shetty and Soutar, 1999). Важным predisposing фактором служит прием НПВС, в том числе безрецептурных.

### 6.1. Профилактика почечной недостаточности

Для поддержания функции почек назначают обильное питье, как минимум 3 л/сут (Medical Research Council Working Party on leukaemia in adults, 1984). Больным надо разъяснить необходимость строгого выполнения этого назначения независимо от того, проводится химиотерапия или нет. Нефротоксичные препараты, включая аминокгликозиды и НПВС, противопоказаны.

### 6.2. Раннее лечение почечной недостаточности

Хроническое поражение почек можно предотвратить, если начать лечение при первых признаках нарушения их функции (Knudsen et al., 2000). Действовать надо быстро, как при неотложном состоянии. Увеличение диуреза (до уровня более 3 л/сут) посредством инфузионной терапии улучшает прогноз (Medical Research Council Working Party on leukaemia in adults,

1984; Ganeval et al., 1992; MacLennan et al., 1989). При олигурии инфузионную терапию проводят под контролем центрального венозного давления. Необходимо активное лечение гиперкальциемии и инфекций. Несмотря на то что дифосфонаты выводятся только почками, фармакокинетические исследования подтверждают безопасность их применения при правильной коррекции дозы (см. раздел 5.2).

Если функция почек не улучшается по истечении 48 ч с момента начала инфузионной терапии и лечения гиперкальциемии, необходима консультация нефролога. Для определения тактики лечения желательна (но не обязательна) биопсия почки. Биопсия позволяет выявить: а) острый канальцевый некроз, который, как правило, со временем проходит самостоятельно; б) отложение амилоида или легких цепей, когда помогает только лечение основного заболевания; в) миеломную нефропатию, когда улучшение возможно при быстром снижении концентрации легких цепей иммуноглобулинов.

Плазмаферез теоретически может помочь при миеломной нефропатии, однако данные двух небольших рандомизированных исследований, единственных по этой теме, противоречивы (Zucchelli et al., 1988; Johnson et al., 1990). Плазмаферез предпочтительнее проводить в рамках клинических испытаний. Так, в настоящее время Британским форумом по множественной миеломе и Ассоциацией нефрологов проводится испытание «Поражение почек при множественной миеломе» (MERIT), направленное на оценку эффективности плазмафереза при миеломной нефропатии (NCRN Trials Portfolio ISRCTN 37161699; <http://www.ncrn.org.uk/portfolio>). Хотя за ведение больного обычно отвечает онкогематологическая бригада, для достижения наилучшего результата необходимо тесное взаимодействие с бригадой нефрологов. Опубликованных данных по этой теме мало, поэтому большинство рекомендаций относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности IV (CIV).

### 6.2.1. Рекомендации

При почечной недостаточности начинают с интенсивной инфузионной терапии и лечения инфекции.

- При гиперкальциемии, не поддающейся инфузионной терапии, назначают дифосфонаты в/в.
- Если через 48 ч от начала лечения эффект отсутствует, показана консультация нефролога.
- Плазмаферез по возможности следует проводить в рамках клинических испытаний.
- При необходимости проводят гемодиализ.

### 6.3. Общие вопросы

При почечной недостаточности может потребоваться изменение тактики лечения боли. НПВС таким больным противопоказаны из-за вредного влияния на почечный кровоток. Наркотические анальгетики (от морфина до кодеина) применяют с осторожностью, так как они быстро накапливаются в организме и могут вызвать сонливость и угнетение дыхания. Следовательно, надо как можно раньше применять лучевую терапию. При анемии назначают препараты эритропоэтина. Показаны также дифосфонаты; их дозу при необходимости корректируют. Химиотера-

пия при почечной недостаточности обсуждается в разделе 10.

## 7. Лечение анемии

На момент установления диагноза анемия отмечается у двух третей больных, а при рецидивах и прогрессировании — еще чаще. По мере нарастания эффекта от химиотерапии тяжесть анемии обычно уменьшается. Необходимо учитывать предрасполагающие факторы — кровопотерю, гемолиз, а также дефицит железа, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Переливание эритроцитарной массы на фоне выраженной парапротеинемии требует осторожности из-за риска повышения вязкости крови.

Основной метод лечения анемии при множественной миеломе — переливание эритроцитарной массы. Однако в настоящее время выявляется все больше данных об эффективности рекомбинантного человеческого эритропоэтина при анемии на фоне химиотерапии. В обсервационных исследованиях рекомбинантного эритропоэтина при анемии на фоне химиотерапии участвовали и больные с множественной миеломой (Glaspy et al., 1997; Demetri et al., 1998; Gabrilove et al., 2001). Исследования выявили статистически значимые повышение концентрации гемоглобина, уменьшение потребности в переливаниях крови и улучшение качества жизни, оцениваемого самим больным. При прогрессировании болезни рекомбинантный эритропоэтин оказался бесполезным (Demetri et al., 1998). Однако по результатам исследований нельзя сделать вывод, что сильнее повлияло на качество жизни — эффект от химиотерапии или повышение уровня гемоглобина.

Четыре рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытания, в которых участвовали больные с множественной миеломой, продемонстрировали статистически значимое уменьшение потребности в переливаниях крови и повышение уровня гемоглобина при лечении препаратами эритропоэтина (Dammacco et al., 2001; Littlewood et al., 2001; Osterborg et al., 2002; Hedenus et al., 2003). Через 12–16 нед у больных, получавших препараты эритропоэтина, уровень гемоглобина был в среднем на 1,6–1,8 г% выше. При оценке качества жизни с помощью опросника «Последствия анемии у больных, получающих лечение по поводу онкологических заболеваний» (FACT-An) отмечалось некоторое уменьшение утомляемости.

Факторы, позволяющие надежно прогнозировать эффективность эритропоэтина, пока не определены. Osterborg et al. (2002) отбирали больных с недостаточным повышением уровня эритропоэтина в ответ на анемию, Hedenus et al. (2003) сообщали, что вероятность успешного лечения выше при низком исходном содержании эритропоэтина в сыворотке. При тяжелой анемии (уровень гемоглобина ниже 9 г%), потребности в частых переливаниях крови (более 3 доз за предшествующие 3 мес) и тромбоцитопении (число тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ ) препараты эритропоэтина вряд ли эффективны.

В опубликованных недавно рекомендациях по лечению препаратами эритропоэтина, разработанных

Американским обществом по клинической онкологии и Американским гематологическим обществом (Rizzo et al., 2002), повышение уровня гемоглобина и уменьшение потребности в переливаниях крови считались более достоверными критериями эффективности лечения, чем повышение качества жизни. При гемобластозах рекомендовалось начинать лечение анемии с обычных методов и наблюдать за гематологическими показателями, а потом назначать препараты эритропоэтина.

Недавний систематизированный обзор 27 испытаний препаратов эритропоэтина при злокачественных новообразованиях показал, что больным, получающим такие препараты, требовалось в среднем на одну дозу эритроцитарной массы меньше, чем больным из контрольной группы (Bohlius et al., 2004). Данные о влиянии лечения на качество жизни, утомляемость, основное заболевание и выживаемость в целом были признаны неубедительными.

Сравнение экономической целесообразности лечения препаратами эритропоэтина и переливаниями эритроцитарной массы при множественной миеломе до настоящего времени не проводилось. Однако, принимая во внимание дороговизну переливаний эритроцитарной массы и связанный с ними риск, у некоторых больных с анемией пробное лечение препаратами эритропоэтина в течение 4–6 нед вполне оправданно. Избегание необоснованных переливаний эритроцитарной массы — часть политики государственной системы здравоохранения Великобритании, отраженной в документе Better Blood Transfusion, Department of Health, 2002.

В дозе 30 МЕ 1 раз в неделю и 10 МЕ 3 раза в неделю эпоэтин β одинаково эффективен (Cazzola et al., 2003). Официальных сообщений о сравнительной эффективности эпоэтинов (α или β) и дарбепоэтина α нет.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению анемии при ХПН, эритропоэтин показан при анемии у больных с множественной миеломой и ХПН (Cameron, 1999).

#### 7.1.1. Рекомендации

- При вновь выявленной множественной миеломе препараты эритропоэтина, как правило, не назначают до тех пор, пока не будут оценены результаты химиотерапии (CIV).
- Пробное лечение препаратами эритропоэтина можно назначить больным с анемией, получающим химиотерапию (AIIb). В качестве дополнительного показания к лечению учитывают концентрацию эритропоэтина в крови. Если эта концентрация выше 200 МЕ/мл, больной нуждается в частых переливаниях эритроцитарной массы или страдает тромбоцитопенией, препараты эритропоэтина вряд ли будут эффективными.
- В отсутствие эффекта через 4–6 нед дозу препарата удваивают (BIIa).
- Если через 6–8 нед уровень гемоглобина не увеличился на 1–2 г%, успех маловероятен и лечение следует прекратить (BIIb).
- Если уровень гемоглобина превысил 12 г%, рекомбинантный эритропоэтин отменяют или снижают дозу (CIV).

- Препараты эритропоэтина показаны также больным с клинически выраженной анемией, не получающим химиотерапию (BIIa).
- Во время лечения эритропоэтином необходимо следить за содержанием железа в организме (CIV).

## 8. Инфекции при множественной миеломе

Риск инфекций при множественной миеломе повышается как вследствие самого заболевания, так и вследствие лечения (Twomey, 1973; Savage et al., 1982). Наряду с парапротеинемией наблюдаются нарушения функции В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемия (Broder et al., 1975), а также нарушение функции Т-лимфоцитов (Kay et al., 1998). Химиотерапия может вызвать нейтропению различной тяжести. Продолжительное лечение глюкокортикоидами в высоких дозах также ослабляет сопротивляемость организма грибковым и вирусным инфекциям. Больные наиболее подвержены инфекциям в первые 3 мес после установки диагноза множественной миеломы; затем, по мере достижения эффекта от лечения, риск инфекций снижается (Perri et al., 1981; Lenhoff et al., 2000). Важную роль в профилактике инфекций играет поддержание двигательной активности.

### 8.1. Лечение

Методы профилактики и лечения инфекций зависят от клинической ситуации. Больным с лихорадкой немедленно назначают антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Escherichia coli* — основных возбудителей инфекций при множественной миеломе (Savage et al., 1982; Jacobson and Zolla-Pazner, 1986; Rayner et al., 1991). При тяжелой системной инфекции обычно требуется в/в введение антибиотиков. Аминогликозиды применяют осторожно, даже в отсутствие признаков нарушения функции почек.

По данным небольшого рандомизированного исследования, профилактическое назначение триметоприма/сульфаметоксазола больным, которым проводится химиотерапия алкилирующими средствами, заметно снижало риск инфекций в течение первых 2 мес лечения (Oken et al., 1996). Других данных о профилактической антибиотикотерапии при множественной миеломе нет. В большинстве клиник, где проводится высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией стволовых клеток крови, профилактически назначают антибактериальные, противогрибковые и противовирусные средства, но убедительных доказательств в пользу такой профилактики нет. Более того, профилактическое применение флуконазола повышает риск глубоких микозов, вызванных устойчивыми штаммами грибов, например инфекции, вызванной *Candida krusei* (Wingard et al., 1991).

### 8.2. Вакцинация

Эффективность вакцинации против гриппа при множественной миеломе спорна. В исследовании с участием 34 больных, страдающих лимфопролиферативными заболеваниями или множественной миеломой, у 5 из 6 участников с множественной миеломой

отмечалась достаточная выработка антител, и вакцинация была признана целесообразной (Rapezzi et al., 2003). В то же время другое исследование продемонстрировало низкий титр антител у 81% больных и слабый иммунный ответ на пневмококковую вакцину у 61% из 54 больных с множественной миеломой (Robertson et al., 2000). Только вакцинация против *Haemophilus influenza B* сопровождалась появлением защитного титра антител у большинства больных (75%), что сопоставимо с результатами вакцинации у здоровых. Причины различий в эффективности вакцин непонятны (Robertson et al., 2000). Вакцинация против гриппа при множественной миеломе не проходила III фазу клинических испытаний.

### 8.3. Профилактика нормальным иммуноглобулином для в/в введения

Рандомизированное клиническое испытание показало, что профилактическое назначение высоких доз нормального иммуноглобулина для в/в введения — 0,4 г/кг ежемесячно — заметно снижает риск инфекций при множественной миеломе в фазе стабилизации (Chapel et al., 1994). Однако клинически значимые инфекции отмечались так редко, а наблюдение велось столь недолго, что оценить влияние профилактического назначения нормального иммуноглобулина на заболеваемость и смертность не удалось. Учитывая дороговизну такой профилактики, ее следует проводить только при рецидивирующих инфекциях. Эффективность профилактики нормальным иммуноглобулином в других группах больных с множественной миеломой, а также эффективность иммуноглобулина для в/м введения в стандартной дозе неизвестна.

#### 8.3.1. Рекомендации

- Больной должен иметь возможность в любое время суток обратиться за специализированной и первичной медицинской помощью (*CIV*).
- При лихорадке немедленно назначают антибиотики широкого спектра действия, при тяжелой системной инфекции препараты вводят в/в. Аминогликозиды по возможности не используют (*CIV*).
- Больным, получающим алкилирующие средства, в первые 2 мес лечения можно назначить профилактику триметопримом/сульфаметоксазолом (*A1b*). Ее можно использовать и с другими схемами химиотерапии (*CIV*).
- Рекомендуется вакцинация против гриппа, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, хотя ее эффективность гарантировать нельзя (*B11b*).
- При рецидивирующих инфекциях у больных с множественной миеломой в фазе стабилизации (*A1b*), а также в других фазах (*CIV*) может помочь профилактика нормальным иммуноглобулином для в/в введения в дозе 0,4 г/кг.

## 9. Другие осложнения

### 9.1. Неврологические нарушения

#### 9.1.1. Сдавление спинного мозга

Сдавление спинного мозга экстрамедуллярными очагами опухоли встречается у 5% больных (Kule and

Disperienzi, 2004). Проявления зависят от локализации, протяженности и скорости сдавления. Наиболее характерны потеря чувствительности и парестезия, слабость в руках и ногах, затруднения при ходьбе и нарушение функции тазовых органов. Сдавление спинного мозга — это неотложное состояние, которое необходимо диагностировать и лечить в первые 24 ч.

#### 9.1.2. Рекомендации

По умолчанию данные рекомендации относятся к классу C и соответствуют уровню обоснованности IV (*CIV*).

- Метод выбора для диагностики сдавления спинного мозга при множественной миеломе — экстренная МРТ (*B11b*).
- Если МРТ по тем или иным причинам провести нельзя (из-за недоступности, непереносимости или противопоказаний, например наличия внутриглазных металлических инородных тел или имплантированного кардиостимулятора), проводят КТ (*B111*).
- Безотлагательно назначают дексаметазон в дозе 8—16 мг/сут.
- Методом выбора служит локальное облучение; его начинают в течение 24 ч после установления диагноза.
- В отсутствие нестабильности позвоночника хирургическое вмешательство не требуется.

#### 9.1.3. Нейропатия

Нейропатия редко бывает первым проявлением множественной миеломы; возможно, это осложнение обусловлено амилоидозом или остеосклеротической формой множественной миеломы (Kule and Disperienzi, 2004). Кроме того, нейропатия может быть побочным эффектом лечения: винкристин, талидомид и бортезомиб вызывают ее почти в 30% случаев.

Кроме того, установлена связь между нейропатией и доброкачественной моноклональной гаммапатией. При идиопатической нейропатии парапротеин обнаруживают у 10% больных — в 6—10 раз чаще, чем среди населения в целом. И наоборот, нейропатию выявляют у 29—71% больных с доброкачественной моноклональной гаммапатией (Simmons 1999). У 60% больных с нейропатией на фоне парапротеинемии парапротеин представлен IgM (IgM-парапротеинемическая нейропатия), причем в половине случаев IgM-парапротеинемической нейропатии моноклональные IgM реагируют с миелин-ассоциированным гликопротеидом (Braun et al., 1982). В результате возникает сенсорная атаксическая нейропатия со своеобразными изменениями скорости распространения возбуждения по нервам, включая выраженное удлинение латентного периода ответа мышцы на раздражение двигательного нерва в дистальной точке. У прочих больных возможна аксональная или демиелинизирующая нейропатия, вызванная IgG или IgA. Демиелинизирующая нейропатия неотличима от хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

У всех больных с парапротеинемией, сопровождающейся мышечной слабостью, онемением или парестезией и снижением сухожильных рефлексов, необхо-

димо исключить демиелинизирующую нейропатию и IgM-парапротеинемическую нейропатию (Czaplinski and Steck, 2004). Для этого могут потребоваться определение скорости распространения возбуждения по нервам, исследование СМЖ и биопсия нерва. При демиелинизирующей нейропатии и IgM-парапротеинемической нейропатии помогает нормальный иммуноглобулин для в/в введения (Hughes 2002). Возможно, пробное лечение этим препаратом оправданно при подозрении на любую из перечисленных форм нейропатии, после того как больного осмотрит невропатолог (Comi et al., 2003). При лечении нормальным иммуноглобулином необходимо следить за вязкостью крови.

#### 9.1.4. Рекомендации

Данные рекомендации относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности III (СIII).

- При возникновении нейропатии неясного генеза на фоне множественной миеломы или доброкачественной моноклональной гаммапатии больного должен осмотреть невропатолог.
- Перед назначением новых препаратов, способных вызвать или обострить нейропатию, больного тщательно обследуют на предмет нейропатии. Лечение проводят под строгим наблюдением и при необходимости отменяют препарат или снижают дозу.

### 9.2. Повышение вязкости крови

Синдром повышенной вязкости крови возможен при выраженной парапротеинемии, особенно когда парапротеин представлен IgA и IgG<sub>3</sub>; парапротеин класса IgM редко встречается при множественной миеломе. При появлении симптомов экстренно проводят плазмаферез; если это невозможно, прибегают к кровопусканию. Если необходимо переливание крови, проводят обменное переливание. Немедленно начинают химиотерапию.

### 9.3. Кровоточивость

Изредка множественная миелома сопровождается кровоточивостью. Установлен целый ряд механизмов этого осложнения: прямое подавление полимеризации фибрин-мономеров (Lackner et al., 1970), приобретенная болезнь фон Виллебранда (Sampson et al., 1983), циркулирующие гликозаминогликаны с гепариноподобными свойствами (Tefferi et al., 1990) и, при AL-амилоидозе, дефицит фактора X (Furie et al 1981). Лечение индивидуальное, общих рекомендаций нет.

### 9.3. AL-амилоидоз

Приблизительно у 15% больных с множественной миеломой развивается AL-амилоидоз. Его осложнения — сердечная недостаточность, поражение почек и нейропатия — повышают риск, сопряженный с применением многих препаратов, включая антрациклины, глюкокортикоиды и талидомид. Рабочая группа Британского форума по множественной миеломе и Британского комитета по стандартизации в гематологии опубликовала недавно рекомендации по выявлению и лечению AL-амилоидоза; туда вошли и рекомендации для больных с множественной миело-

мой (UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology, 2004).

## 10. Общие принципы лечения множественной миеломы

Лечение множественной миеломы преследует несколько целей:

- подавление роста опухоли;
- максимальное улучшение качества жизни;
- увеличение продолжительности жизни.

Этих целей можно достичь с помощью химиотерапии и поддерживающего лечения. Тактику лечения определяют индивидуально. По возможности назначают высокодозную химиотерапию, однако большинству больных она не подходит из-за возраста, сопутствующих заболеваний или плохого общего состояния. Важно, чтобы к началу лечения был разработан полный план ведения с учетом возможных рецидивов.

Новые препараты, например талидомид и бортезомиб, позволяют значительно продлить жизнь после первого рецидива. Результаты лечения ими весьма многообещающи, но на многие вопросы еще предстоит ответить: на каком этапе болезни лучше использовать эти препараты и по какой схеме (в виде монотерапии, комбинированного лечения или последовательно) назначать. Следует всячески поощрять участие больных в клинических испытаниях.

### 10.1. Последние достижения

#### 10.1.1. Талидомид и его аналоги

Талидомид — первый препарат, который оказался эффективным при множественной миеломе, не поддающейся обычному лечению, и при рецидивах болезни (Singhal et al., 1999). В дальнейшем многочисленные исследования подтвердили это: эффективность монотерапии талидомидом составила 30%, а эффективность комбинированного лечения (талидомид и дексаметазон) — 60% (см. раздел 14). Полученные результаты послужили основанием для применения талидомида на ранних стадиях заболевания. Изучается также пригодность препарата для поддерживающего лечения.

Оптимальная доза талидомида не установлена. В ранних исследованиях дозу постепенно повышали до 800 мг/сут, но на практике большинство больных в состоянии переносить дозы выше 200—300 мг/сут лишь в течение короткого времени. Зависимость эффекта от дозы точно не известна, есть сообщения об улучшении на фоне низких доз — 50—100 мг/сут (Durie, 2002; Abdalla and Mahmoud, 2003).

Оптимальная продолжительность лечения тоже не известна. Многие исследователи пытались продолжать лечение до тех пор, пока больной его переносит. Однако стойкие ремиссии отмечались даже в тех случаях, когда препарат отменяли из-за побочных эффектов (Abdalla and Mahmoud, 2003).

Из-за угрозы тяжелых побочных эффектов (табл. 11) лечение талидомидом требует особой осторожности, включая использование надежных методов контрацеп-

**Таблица 11.** Побочные эффекты талидомида

Эффект	Частота, % <sup>a</sup>	Комментарии
Нейропатия	30	Дозозависимый эффект; при его возникновении препарат отменяют или снижают дозу
Сонливость	60	Препарат принимают на ночь
Запор	50	Назначают клетчатку или слабительные
Тромбоэмболические осложнения	5—25	Чаще возникают при комбинированном лечении. Больным с подобными осложнениями в анамнезе или другими факторами риска рекомендуются антикоагулянты
Сыпь/изменения кожи	15	
Гипотиреоз	Редко	
Нейтропения	Редко	
Тератогенное действие		Больные должны пользоваться контрацептивами. Производители должны принимать меры по снижению риска тератогенного действия

<sup>a</sup> Средняя по опубликованным данным.

ции больными обоих полов (Cavenagh et al., 2003; Schey et al., 2003). В некоторых исследованиях для профилактики тромбозов применяли варфарин в низких дозах, аспирин или низкомолекулярный гепарин, однако показания к такой профилактике и ее оптимальная схема точно не определены (Vaz et al., 2004; Minnema et al., 2004). Профилактика показана больным с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе или другими существенными факторами риска; в остальных случаях достаточно наблюдения и назначения антикоагулянтов при первых признаках тромбоэмболических осложнений. Рекомендуется тщательно наблюдать за больным для выявления нейротоксического действия и при появлении первых симптомов сразу же снижать дозу или отменять препарат.

В настоящее время исследуются аналоги талидомида, не обладающие тератогенным действием, например леналидомид; они кратко обсуждаются в последнем обзоре Kyle and Rajkumar (2004).

### 10.1.2. Бортезомиб

Ингибитор протеосом бортезомиб эффективен как в виде монотерапии, так и в комбинации с дексаметазоном (Richardson et al., 2003, 2004), но по сравнению с талидомидом имеет один недостаток — его надо вводить в/в. Из побочных эффектов следует отметить тромбоцитопению и нейропатию, однако последняя возникает реже, чем при лечении талидомидом.

## 11. Начальная химиотерапия

### 11.1. Индукционная химиотерапия перед высокодозной химиотерапией

Если планируется высокодозная химиотерапия (или не исключено, что она будет применяться в будущем), цель начального лечения — быстро уменьшить

массу опухоли, не вызывая массового выхода в кровь стволовых клеток. Для этого обычно применяют схему VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) или аналогичные схемы, например VAMP (винкристин, доксорубин, метотрексат, преднизон) или C-VAMP (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, метилпреднизолон). Эти схемы обеспечивают высокую общую частоту ремиссий и частоту полных ремиссий 10—25% (по данным обычного электрофореза) (Samson et al., 1989; Gore et al., 1989; Alexanian et al., 1990b; Abrahamson et al., 1996; Raje et al., 1997). При использовании схемы C-VAMP частота полных ремиссий выше (Raje et al., 1997), однако в рандомизированных испытаниях схемы VAD, VAMP и C-VAMP не сравнивались.

Недостаток указанных схем — необходимость установки центрального венозного катетера, что значительно повышает риск катетерной инфекции (30—35%, Cook et al., 2004) и тромбозов (5—8%, Davies et al., 2004). Датско-бельгийская многоцентровая онкогематологическая исследовательская группа (HOVON) применяла струйное в/в введение препаратов по схеме VAD с общей частотой ремиссий, по данным нерандомизированного исследования, 67% (Segeren et al., 1999). Еще одна схема индукционной химиотерапии — Z-Dex (внутри идарубин и дексаметазон) — разработана в качестве альтернативы VAD (Cook et al., 1996, 1997) и, по-видимому, дает такую же частоту ремиссий. Кроме того, для индукционной химиотерапии применяют внутри циклофосфамид, идарубин и дексаметазон (Spencer et al., 2004). В рандомизированном исследовании, сравнивающем применение схем VAD и Z-Dex перед высокодозной химиотерапией, частота ремиссий (полных и частичных) составила 74% на фоне VAD против 58% на фоне Z-Dex с разницей в 16% (2—33% для доверительного интервала 95%;  $P = 0,075$ ). Смертность составила 15% при использовании схемы VAD и 12% — при использовании схемы Z-Dex. Исследование показало, что при вновь выявленной множественной миеломе вместо схемы VAD можно использовать схему Z-Dex, но не предоставило надежных доказательств эквивалентности указанных схем (Cook et al., 2004).

Считается, что эффективность схем, подобных VAD, в значительной степени обеспечивается дексаметазоном (Alexanian et al., 1986). В нерандомизированном исследовании при монотерапии дексаметазоном в высоких дозах ремиссия была достигнута у 43% больных с вновь выявленной множественной миеломой (Alexanian et al., 1992). Дексаметазон в высоких дозах широко применяется в США для индукционной химиотерапии перед началом высокодозной химиотерапии. В клинике Мейо сравнили результаты лечения 35 больных, получавших в качестве индукционной химиотерапии дексаметазон в высоких дозах, и 72 больных, получавших VAD. В первом случае частота ремиссий составила 63%, во втором — 74% ( $P = 0,25$ ); безрецидивный период и выживаемость через год после трансплантации стволовых клеток крови отличались незначительно (Kumar et al., 2004). Вероятно, эффективность схемы Z-Dex тоже в значительной степени обеспечивается дексаметазоном. Так, в исследовании, проведенном Скандинав-

ской исследовательской группой по множественной миеломе, эффект монотерапии идарубицином при лекарственной резистентности и рецидивах оказался весьма незначительным (Rodjer et al., 2000).

По-видимому, схема VAD с быстрым в/в введением, схема Z-Dex и дексаметазон в высоких дозах по частоте ремиссий приближаются к обычной схеме VAD, но в отсутствие крупных рандомизированных испытаний сделать окончательное заключение об эквивалентности этих схем нельзя.

В настоящее время исследуется применение перед высокодозной химиотерапией комбинации талидомида с дексаметазоном либо талидомида с VAD или другими схемами химиотерапии. Предварительные результаты II фазы испытаний не оставляют сомнений, что добавление талидомида повышает риск осложнений, особенно тромбозмболических (Cavo et al., 2004; Minnema et al., 2004; Zangari et al., 2004), и пока может использоваться только в рамках клинических испытаний.

Лечение перед высокодозной химиотерапией обычно продолжают 4—6 мес; как правило, этого достаточно для достижения максимального эффекта. Благоприятным прогностическим признаком считается достижение полной ремиссии, однако продление индукционной химиотерапии с целью добиться полной ремиссии вряд ли целесообразно.

## 11.2. Стандартная химиотерапия (без последующей высокодозной химиотерапии)

Этот подход обычно используют у пожилых больных и при наличии противопоказаний к высокодозной химиотерапии. Цель лечения — достичь эффекта при минимальном числе осложнений. Поэтому предпочтение отдается препаратам для приема внутрь. Крупный метаанализ показал, что прием внутрь мелфалана в сочетании с преднизолоном так же эффективен, как схемы, включающие препараты для в/в введения (Myeloma Trialists' Collaborative Group, 1998). Рандомизированные исследования продемонстрировали одинаковую эффективность мелфалана и циклофосфамида (Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults, 1971, 1980). Добавление преднизолона в одних испытаниях увеличивало частоту ремиссий, в других — нет (Alexanian et al., 1969; Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults, 1980; Olojohungbe, 1996). Следовательно, преднизолон не относится к обязательным компонентам стандартной химиотерапии. Сравнительное рандомизированное испытание комбинации мелфалана с преднизолоном и мелфалана с дексаметазоном показало, что дексаметазон не повышает эффективность, зато увеличивает риск побочного действия (Hernandez et al., 2004). Следовательно, можно назначать мелфалан или циклофосфамид в виде монотерапии или в комбинации с преднизолоном. Дозу подбирают так, чтобы число лейкоцитов удерживалось на нижней границе нормы, однако доза не должна быть и слишком низкой — она должна вызывать некоторое снижение числа лейкоцитов. Циклофосфамид меньше влияет на число лейкоцитов и рекомендуется больным с числом нейтрофилов менее 1000 мкл<sup>-1</sup> и числом тромбоцитов менее 75 000 мкл<sup>-1</sup>.

Лечение продолжают до достижения максимального эффекта, а затем еще 3 мес. Рандомизированные исследования не выявили преимуществ более длительного лечения в тех случаях, когда удалось достичь стабилизации (табл. 8) или ремиссии (Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults, 1980; Belch et al., 1988).

Изучается применение талидомида в комбинации с мелфаланом и преднизолоном. Предварительные данные говорят об увеличении не только частоты ремиссий, но и частоты осложнений, особенно тромбозмболических (Oakervee et al., 2002; Palumbo et al., 2004b).

### 11.2.1. Рекомендации

- Если планируется высокодозная химиотерапия, перед ее проведением применяют схему VAD или аналогичную ей (BII).
- Нельзя определенно сказать, эквивалентны ли схеме VAD идарубицин в капсулах в сочетании с дексаметазоном и дексаметазон в высоких дозах.
- Пожилым, которым не планируют проводить высокодозную химиотерапию, назначают мелфалан или циклофосфамид в виде монотерапии или в комбинации с преднизолоном (AIIa).
- При вновь выявленной множественной миеломе талидомид применяют только в рамках клинических испытаний (CIV).
- При цитопении или нарушении функции почек может потребоваться коррекция доз (CIV).

## 11.3. Химиотерапия при почечной недостаточности

Начальное лечение направлено на быстрое снижение уровня парапротеина и легких цепей иммуноглобулинов с помощью схемы, безопасной при поражении почек. Молодым больным в дальнейшем проводят высокодозную химиотерапию, даже если функция почек у них не улучшилась.

### 11.3.1. Мелфалан и циклофосфамид

Мелфалан в организме гидролизруется и выводится почками, поэтому при назначении его в максимальной дозе есть опасность угнетения кроветворения. В то же время показано, что степень накопления препарата строго индивидуальна и не зависит от тяжести поражения почек (Osterborg et al., 1989). Vigneau et al. (2002) назначали мелфалан, 25 мг/м<sup>2</sup> в/в, 45 больным с почечной недостаточностью различной тяжести, в том числе 14 больным с тяжелой почечной недостаточностью, семь из которых находились на диализе. Исследование динамики сывороточной концентрации препарата показало, что площадь под фармакокинетической кривой прямо пропорциональна тяжести почечной недостаточности, но увеличение площади не имело клинического значения: лейкопения у этих больных не отличалась большей длительностью, а общая выживаемость не снижалась. Кроме того, применение при высокодозной терапии доз до 140 мг/м<sup>2</sup> сопровождается лишь незначительным ростом частоты поражения слизистых и других негематологических побочных эффектов (см. ниже).

При СКФ ниже 40—50 мл/мин производители рекомендуют снижать начальную дозу мелфалана на 50% и при последующих курсах корректировать ее, ориентируясь на число лейкоцитов и тромбоцитов. При СКФ ниже 30 мл/мин применять препарат не рекомендуется. Однако данные, приведенные выше, говорят о том, что при соблюдении мер предосторожности лечение мелфаланом допустимо и при тяжелой почечной недостаточности. На основании ретроспективного анализа результатов, полученных Скандинавской исследовательской группой по множественной миеломе при лечении больных с поражением почек, Carlson et al. (2005) предложили снижать начальную дозу на 25%, а при последующих курсах корректировать ее с учетом числа лейкоцитов и тромбоцитов.

Метаболиты циклофосфамида выводятся с мочой. Производители рекомендуют снижать дозу на 25% при СКФ 10—50 мл/мин и на 50% при СКФ ниже 10 мл/мин. Клинический опыт свидетельствует, что при последующих курсах дозу можно без опасений корректировать в зависимости от эффекта.

### 11.3.2. VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) и аналогичные схемы

Дозы винкристина, доксорубина и дексаметазона при поражении почек не снижают; их можно без опасений использовать при тяжелой почечной недостаточности (Aitchison et al., 1990). Эффективна и удобна монотерапия дексаметазоном в высоких дозах (Alexanian et al., 1992), поскольку не требует катетеризации центральной вены и может быть начата немедленно.

Токсичность идарубина при поражении почек возрастает, так как с мочой выводится активный метаболит препарата — идарубинол. Имеющиеся данные в основном относятся к больным с уровнем креатинина в сыворотке ниже 200 мкмоль/л. В некоторых текущих исследованиях участвуют больные с более высокой сывороточной концентрацией креатинина, но существующие данные пока не позволяют ни рекомендовать широкое применение идарубина внутрь, ни выработать тактику коррекции дозы при уровне креатинина в сыворотке выше 200 мкмоль/л.

### 11.3.3. Талидомид

Хотя данных о применении талидомида при почечной недостаточности пока мало, он, вероятно, будет весьма эффективен у таких больных, поскольку снижение функции почек, по-видимому, не влияет на фармакокинетику препарата (Eriksson et al., 2003). Клиренс талидомида увеличивается при диализе, однако повышать дозу, скорее всего, не нужно. В неизменном виде с мочой выводится менее 1% талидомида; вероятно, препарат почти не метаболизируется ни в печени, ни в почках, а спонтанно гидролизуется в плазме с образованием многочисленных продуктов распада. Производители не рекомендуют снижать дозу талидомида при почечной недостаточности. По данным наблюдения за 20 больными, токсичность препарата при поражении почек не увеличивается (Tosi et al., 2004), хотя есть сообщения о развитии гиперкалиемии и синдрома распада опухоли (Cany et al., 2002; Fuente et al., 2004; Harris et al., 2003).

### 11.3.4. Рекомендации

- При почечной недостаточности назначают VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) или только дексаметазон (*ВIIB*).
- В ожидании результатов поддерживающего лечения и решения вопроса о последующей химиотерапии можно назначить монотерапию дексаметазоном (*СIV*).
- При относительных противопоказаниях к VAD или высоким дозам глюкокортикоидов больным с поражением почек можно назначить мелфалан. Если СКФ ниже 30 мл/мин, во время первого курса лечения дозу снижают на 25%, при последующих курсах дозу корректируют с учетом числа лейкоцитов и тромбоцитов (*СIV*).
- Дозу талидомида при почечной недостаточности снижать не нужно, однако для более конкретных рекомендаций по его применению информации пока недостаточно.
- Молодым больным с почечной недостаточностью в дальнейшем можно провести высокодозную химиотерапию (*ВIIB*).

## 11.4. Первичная резистентность к химиотерапии

Данных рандомизированных контролируемых испытаний пока недостаточно для того, чтобы выработать наилучшую тактику лечения при первичной резистентности к химиотерапии. Тем не менее не вызывает сомнений, что, если бесполезна одна схема, может быть эффективна другая. Опухоль, устойчивая к алкилирующим средствам, может сохранить чувствительность к схемам типа VAD (Barlogie et al., 1984). И наоборот, у молодых больных с первичной резистентностью к VAD, применяемой перед плановой трансплантацией стволовых клеток крови, может быть эффективен мелфалан в высоких дозах (Vesole et al., 1999; Rajkumar et al., 1999). Таким больным надо всегда планировать высокодозную химиотерапию: по сообщению Alexanian et al. (2004), с помощью высокодозной химиотерапии ремиссии удалось достичь у 69% из 89 больных с первичной лекарственной резистентностью.

Отдельно следует упомянуть небольшую группу больных, у которых комбинированное лечение мелфаланом и преднизолоном не снижает уровень парапротеина на 50%, но приводит к стабилизации (т.е. болезнь *не прогрессирует*). У них вызываемость такая же, как и у больных со стойкой ремиссией, достигнутой с помощью мелфалана и преднизолона.

При первичной резистентности все шире применяют талидомид в виде монотерапии (Singhal et al., 1999; Juliusson et al., 2000; Barlogie et al., 2001), в комбинации с дексаметазоном (Dimopoulos et al., 2001; Palumbo et al., 2001, 2004b) или в комбинации с дексаметазоном и циклофосфамидом (Dimopoulos et al., 2004). У молодых больных используют более интенсивные схемы, например ESHAP — этопозид, цисплатин, цитарабин, метилпреднизолон (D'Sa et al., 2004) или DCEP — дексаметазон, цисплатин, циклофосфамид, этопозид (Lazzarino et al., 2001); эти схемы позволяют не только достичь ремиссии, но и обеспечить выход в кровь стволовых клеток при подго-

товке к консолидирующей химиотерапии высокими дозами мелфалана.

#### 11.4.1. Рекомендации

По умолчанию данные рекомендации относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности III (CIII).

- Лечение подбирают индивидуально с учетом возраста, предшествующей терапии лечения и состояния больного.
- Молодым больным с первичной резистентностью, у которых возможны стабилизация после химиотерапии 2-й линии и аутотрансплантация стволовых клеток, вероятно, лучше назначить мелфалан в высоких дозах (VIIb).
- По возможности больных включают в клинические испытания.

## 12. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток

### 12.1. Аутотрансплантация стволовых клеток

Опубликованы результаты четырех проспективных рандомизированных испытаний, в которых сравнивали стандартную и высокодозную химиотерапию у больных моложе 65 лет с вновь выявленной множественной миеломой II/III стадии (табл. 12). В большинстве исследований всем больным назначали поддерживающее лечение интерфероном.

В испытании IFM90 с участием 200 больных (Attal et al., 1996) группа, получавшая высокодозную химиотерапию с аутотрансплантацией костного мозга, по безрецидивному периоду и выживаемости значительно превосходила группу, получавшую стандартную химиотерапию. Спустя некоторое время (в половине случаев — 7 лет) результаты высокодозной химиотерапии по-прежнему превосходили таковые стандартной химиотерапии: безрецидивный период продолжался у 16 и 8% больных соответственно ( $P = 0,01$ ); выживаемость составляла 43 и 25% соответственно ( $P = 0,03$ ) (Attal et al., 2001). Испытание MRCVII (Child et al., 2003), в котором схему АВСМ (доксорибицин, блеомицин, циклофосфамид, митомицин) сравнивали со схемой С-VAMP (циклофосфамид, винкристин, доксорибицин, метилпреднизолон) с последующей высокодозной химиотерапией, также показало, что в последнем случае безрецидивный период и выживаемость были больше. Эти результаты согласуются с данными, полученными Скандинавской исследова-

тельской группой по множественной миеломе в популяционном исследовании с ретроспективной контрольной группой, в которое были включены 70% больных соответствующего возраста (Lenhoff et al., 2000).

Во французском испытании MAG91 (Ferland et al., 1999) обнаружено значительное удлинение безрецидивного периода, но не выживаемости, возможно, потому, что высокодозную химиотерапию в этом испытании назначали при рецидиве после стандартной химиотерапии. Испанское испытание РЕТНЕМА (Blade et al., 2001) не выявило существенного увеличения безрецидивного периода или выживаемости.

#### 12.1.1. Подготовительная химиотерапия

В одном из рандомизированных испытаний сравнивали результаты применения мелфалана, 200 мг/м<sup>2</sup>, и облучения всего тела в дозе 8 Гр в комбинации с мелфаланом, 140 мг/м<sup>2</sup> (Moreau et al., 2002). Облучение повышало риск осложнений; безрецидивный период оказался сопоставимым в обеих группах, а выживаемость была короче в группе облучения. В небольших испытаниях изучалось применение мелфалана в дозах выше 200 мг/м<sup>2</sup> (Moreau et al., 1999). Ретроспективный анализ данных испанского регистра (821 больной) показал, что результаты можно улучшить путем комбинации мелфалана с бусульфаном (Lahuerta et al., 2002). По данным небольшого рандомизированного испытания, в котором мелфалан в высокой дозе сравнивали с комбинацией мелфалана и бусульфана (Ria et al., 2004), при комбинированном лечении безрецидивный период больше. Однако достоверных данных о том, что какая-либо схема превосходит по эффективности мелфалан в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, пока нет. У пожилых и при почечной недостаточности дозы снижают (см. ниже).

#### 12.1.2. Возраст

В упомянутых исследованиях участвовали больные не старше 60–65 лет. Однако в некоторых одноцентровых наблюдениях результаты высокодозной химиотерапии у больных старше 65 лет в ряде случаев не уступали таковым у молодых больных. Исследовательская группа из города Литл-Рок (Siegel, 1999) сравнивала результаты лечения в группе из 49 больных в возрасте 65 лет и в контрольной группе из более молодых больных. У пожилых летальность высокодозной химиотерапии была выше, но длительность безрецидивного периода и выживаемость в обеих

**Таблица 12.** Сравнительные рандомизированные испытания стандартной и высокодозной химиотерапии

Испытание	Число больных	Возраст, годы	Полные ремиссии, %		Медиана безрецидивного периода, мес		Медиана выживаемости, мес	
			СХТ	ВХТ	СХТ	ВХТ	СХТ	ВХТ
IFM90	200	<65	5 <sup>a</sup>	22 <sup>a</sup>	18 <sup>a</sup>	28 <sup>a</sup>	44 <sup>a</sup>	57 <sup>a</sup>
MAG91	190	55–65	НД	НД	19 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>	50	55
РЕТНЕМА	164	Медиана — 56	11 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>	33	42	64	72
MRC7	401	<65	8 <sup>a</sup>	44 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	32 <sup>a</sup>	42 <sup>a</sup>	54 <sup>a</sup>

ВХТ — высокодозная химиотерапия; НД — нет данных; СХТ — стандартная химиотерапия.

<sup>a</sup> Статистически значимый результат.

группах оказались сопоставимыми. Аналогичное, но не такое крупное исследование Марсденского Королевского госпиталя также не выявило достоверных различий по летальности химиотерапии и выживаемости между больными старше 65 лет и более молодыми больными (Sirohi et al., 2000). Terpos et al. (2003) проанализировали данные о 127 больных, из которых 32 были старше 60 лет и 13 — старше 65 лет; возраст не влиял на результаты лечения. Согласно последним данным Регистра по аутоотрансплантации костного мозга и стволовых клеток крови (Reese et al., 2003), результаты лечения у 110 больных старше 60 лет и у 382 больных моложе 60 лет оказались сходными: различий в летальности высокодозной химиотерапии, длительности безрецидивного периода и выживаемости не обнаружено. Таким образом, высокодозная химиотерапия с аутоотрансплантацией стволовых клеток в ряде случаев безопасна и у больных старше 60 лет.

У больных старше 70 лет токсичность мелфалана в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> возрастает; в одном клиническом наблюдении летальность химиотерапии составила 16% (Badros, VJH, 2001a). Palumbo et al. (1999) сообщили об успешном применении 2—3 курсов мелфалана в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> с трансплантацией стволовых клеток крови у 71 больного моложе 75 лет; в основной группе безрецидивный период и выживаемость были выше, чем в контрольной. Позднее 2 курса мелфалана в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> сравнивали с обычной схемой, включающей мелфалан и преднизолон, у больных в возрасте 50—70 лет; в первой группе отмечались значительное увеличение частоты полных ремиссий и удлинение безрецидивного периода (Palumbo et al., 2004c).

### 12.1.3. Источник стволовых клеток

Оптимальная схема мобилизации стволовых клеток из костного мозга неизвестна. В большинстве случаев применяют циклофосфамид, 1,5—4 г/м<sup>2</sup>, с филграстимом. Обработка заготовленных стволовых клеток моноклональными антителами к опухолевым антигенам или отбор клеток с маркером CD34 снижают загрязнение трансплантата опухолевыми клетками. Однако снижения частоты рецидивов при этом не наблюдается (Mogineau et al., 2000; Stewart et al., 2001), напротив, отбор клеток, экспрессирующих CD34, возможно, увеличивает риск вирусной инфекции после трансплантации (de Rosa et al., 2004; Bourhis et al., 2005).

При аллотрансплантации в качестве источника стволовых клеток лучше использовать кровь, а не костный мозг, так как в первом случае снижается риск рецидива и повышается выживаемость. Однако при трансплантации стволовых клеток крови повышается риск выраженной хронической реакции «трансплантат против хозяина» (Stem Cell Trialists' Collaborative Group, 2005).

### 12.1.4. Однократная и двукратная аутоотрансплантация стволовых клеток

Varlogie et al. (1997) сообщали о преимуществах двукратной аутоотрансплантации стволовых клеток перед стандартной химиотерапией, но не сравнивали двукратную трансплантацию с однократной. Позже в нескольких рандомизированных исследованиях сравни-

ли однократную и двукратную аутоотрансплантацию с использованием разных схем. Французское испытание IFM94 насчитывало 403 участника моложе 60 лет с вновь выявленной множественной миеломой. Все получали лечение по схеме VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон), а затем либо однократную аутоотрансплантацию стволовых клеток с химиотерапией мелфаланом, 140 мг/м<sup>2</sup>, и облучением всего тела в дозе 8 Гр, либо двукратную аутоотрансплантацию стволовых клеток: первую — с химиотерапией мелфаланом, 140 мг/м<sup>2</sup>, вторую — с химиотерапией мелфаланом, 140 мг/м<sup>2</sup>, и облучением всего тела. Через 6 лет медиана безрецидивного периода и медиана выживаемости были больше после двукратной трансплантации (Attal et al., 2003). Медиана продолжительности жизни составила 58 и 48 мес соответственно (P = 0,01). Разница в выживаемости обнаружилась лишь спустя 4 года наблюдения. Различия в безрецидивном периоде оказались менее выраженными: в половине случаев он длился 30 и 25 мес соответственно (P = 0,03). Через 7 лет ремиссия сохранялась у 20 и 10% больных соответственно.

В остальных четырех испытаниях наблюдение длилось меньше, и в настоящее время два из них — Блонское (Cavo et al., 2003) и NOVON (Segeren et al., 2003; Sonneveld et al., 2003) — свидетельствуют об увеличении безрецидивного периода, но не выживаемости при медиане наблюдения 38 и 40 мес соответственно. В испытании MAG95 (Fermand et al., 2001) при медиане наблюдения 53 мес ни безрецидивный период, ни выживаемость не увеличились. В Германском испытании промежуточный анализ данных после 4 лет наблюдения также не показал улучшения этих показателей (Einsele et al., 2004).

Таким образом, целесообразность плановой двукратной аутоотрансплантации стволовых клеток пока не подтверждена. Некоторым больным подходит другая тактика: заготовка стволовых клеток в количестве, достаточном для повторной трансплантации при рецидиве (см. раздел 14).

### 12.1.5. Экономическая эффективность высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток

Скандинавская исследовательская группа по множественной миеломе провела нерандомизированное популяционное исследование, в котором сравнивалась эффективность затрат на высокодозную и стандартную химиотерапию (Gulbrandsen et al., 2001). Высокодозная химиотерапия увеличивала медиану выживаемости с 44 до 62 мес, добавляя 1,2 года полноценной жизни. Год сохраненной полноценной жизни стоил 27 000 долларов. Аналогичное исследование, проведенное в Великобритании, показало, что высокодозная химиотерапия добавляет максимум 0,7 года жизни, а дополнительный год жизни стоит примерно 15 000 фунтов стерлингов (Sampson et al., 2001). Позже появилось сообщение исследовательской группы NOVON об анализе эффективности затрат, проведенном в ходе рандомизированного испытания (van Agthoven et al., 2004). Как показал анализ данных с учетом всех больных, в том числе досрочно выбывших, год полноценной жизни у получавших высоко-

дозную химиотерапию, стоил 51 357 евро, у получавших стандартную химиотерапию — 37 328 евро (без существенных различий в выживаемости).

### 12.1.6. Высокодозная химиотерапия при почечной недостаточности

Согласно сообщениям нескольких центров, высокодозную химиотерапию с аутотрансплантацией стволовых клеток можно проводить при почечной недостаточности, даже у больных на диализе. Однако риск негематологических побочных эффектов и летальность химиотерапии у таких больных выше, чем при нормальной функции почек.

По данным San Miguel et al. (2000), летальность химиотерапии среди 14 больных с почечной недостаточностью (4 из них находились на диализе), получавших мелфалан, 200 мг/м<sup>2</sup>, составила 29%. По данным Knudsen et al. (2005), от химиотерапии умерли 16% из 25 больных (8 из них находились на диализе); 22 больным вводили мелфалан, 200 мг/м<sup>2</sup> в один прием или разделив дозу на два дня (3 человека получали мелфалан в дозе 140 мг/м<sup>2</sup>). В каждой группе умерло по 3 больных. По данным наблюдений за 38 больными с почечной недостаточностью, получавшими мелфалан в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, летальность химиотерапии составила лишь 5%, но ни одному из этих больных не проводился диализ (Sirohi et al., 2001).

Наибольшее число больных наблюдала исследовательская группа из города Литл-Рок. Согласно их первому сообщению (Vadros et al., 2001b), тяжелое поражение слизистых и другие побочные эффекты, включая поражение легких, сердца и центральной нервной системы, отмечались у 60 больных, получавших мелфалан в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>. Поэтому следующим больным дозу снизили до 140 мг/м<sup>2</sup>. Показанием к снижению дозы мелфалана служила концентрация креатинина в сыворотке выше 179 мкмоль/л, что соответствует СКФ ниже 30 мл/мин. Следующее сообщение содержало данные о 59 больных; все они к моменту трансплантации находились на диализе. Летальность химиотерапии в этой группе составила 19%, 27 человек получали мелфалан в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> (Lee et al., 2004). Почечная недостаточность оказалась обратимой: у 24% больных исчезла необходимость в диализе.

### 12.1.7. Рекомендации

- Высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией стволовых клеток должна входить в план начального лечения больных моложе 65 лет при удовлетворительном общем состоянии и сохранной функции внутренних органов (A1b).
- Высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией стволовых клеток допустима у больных старше 65 лет при удовлетворительном общем состоянии (B1a).
- Рекомендуется подготовительная химиотерапия мелфаланом без облучения всего тела (B1a). Обычная доза мелфалана 200 мг/м<sup>2</sup>, но у пожилых (старше 65—70 лет) и при почечной недостаточности дозу снижают.
- Имеющиеся данные пока не позволяют рекомендовать плановую двукратную аутотрансплантацию стволовых клеток, но рекомендуется заготавливать

стволовые клетки в количестве, достаточном для двух курсов высокодозной химиотерапии (C1V).

- Клиническая эффективность применяемых сегодня методов очистки трансплантата не доказана, поэтому рекомендовать их нельзя (A1b).
- Высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией стволовых клеток допустима при тяжелом поражении почек (СКФ ниже 30 мл/мин), но дозу мелфалана снижают до 140 мг/м<sup>2</sup> (B1b), а лечение проводят только в специализированных центрах (C1V).

## 13. Аллотрансплантация стволовых клеток

### 13.1. Трансплантация со стандартной подготовительной химиотерапией

Аллотрансплантация стволовых клеток от совместимого по HLA родственного донора в сочетании со стандартной подготовительной химиотерапией может увеличить выживаемость, но применима лишь у отдельных молодых больных. Главным недостатком этого метода была высокая летальность после трансплантации. Однако, по данным Европейской исследовательской группы по трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови, а также по данным отдельных исследований, за последние 10 лет этот показатель улучшился; с 1994 г. летальность в течение 2 лет после трансплантации снизилась с 46 до 30% (Russell et al., 2000; Gahrton et al., 2001). Возможно, это следствие более раннего проведения трансплантации, улучшения поддерживающего лечения или тщательного отбора больных.

По данным нескольких контролируемых нерандомизированных испытаний, при прогрессировании или рецидиве аллотрансплантация стволовых клеток малоэффективна (Einsele et al., 2003; Kröger et al., 2004). При аллотрансплантации после первого курса химиотерапии (если опухоль чувствительна) вероятность полной ремиссии составляет 60%, причем у трети таких больных наблюдается стойкая молекулярная ремиссия с крайне низким риском рецидива (Corradini et al., 2003). Таким образом, у больных моложе 50 лет польза аллотрансплантации в начале лечения (при химиочувствительной опухоли) превышает риск.

После аллотрансплантации стволовых клеток необходимо регулярно проводить электрофорез с иммунофиксацией (Blade et al., 1998). Появление парапротеина на фоне полной ремиссии означает рецидив и требует дальнейшего лечения.

При рецидиве после аллотрансплантации стволовых клеток помогают переливания донорских лимфоцитов: благоприятный эффект отмечается более чем у 50% больных, полная ремиссия — у 17% (Lokhorst et al., 2004). Кроме того, если через 3—6 мес после аллотрансплантации наблюдается неполная ремиссия, может помочь иммунотерапия с использованием переливаний донорских лимфоцитов или интерферона (Vugne, 1998). Признаком неполной ремиссии служат обнаружение химеризма или выявление парапротеина при иммунофиксационном электрофорезе на фоне полной клинической ремиссии.

Полимеразная цепная реакция и проточная цитофлюориметрия также позволяют выявить остаточное заболевание, в том числе не определяемое другими методами, и оценить риск рецидива (Rawstron et al., 2002; Corradini et al., 2003; Bakkus et al., 2004). Стойкий химеризм указывает на высокий риск рецидива, как и при лейкозе, и в испытаниях служит показанием к переливанию донорских лимфоцитов.

Очищение трансплантата от Т-лимфоцитов (*in vivo* или *ex vivo*) успешно применяется для профилактики и уменьшения тяжести реакции «трансплантат против хозяина», но, по-видимому, ослабляет и реакцию «трансплантат против опухоли». Аллотрансплантацию стволовых клеток, очищенных от Т-лимфоцитов, применяли только в одном проспективном исследовании (Lokhorst et al., 2003). Отбирали тех больных, у которых был HLA-идентичный родственник донор; трансплантацию проводили после индукционной химиотерапии. Всего участвовало 53 больных; средний возраст их составил 48 лет, ремиссия была достигнута у 89%. Однако летальность после трансплантации и частота рецидивов были высокими; медиана безрецидивной выживаемости составила лишь 17 мес. Частые рецидивы, вероятно, обусловлены удалением из трансплантата Т-лимфоцитов. Это предположение подтверждают и другие исследователи (Huff et al., 2003).

### 13.2. Аллотрансплантация стволовых клеток с щадящей подготовительной химиотерапией

Цель аллотрансплантации стволовых клеток с щадящей подготовкой — вызвать реакцию «трансплантат против опухоли» и в то же время ослабить токсическое действие химиотерапии. После подготовки по щадящим схемам ниже частота осложнений и летальность после трансплантации (Badros et al., 2001c; Giralt et al., 2002), но долгосрочный прогноз пока неизвестен. Щадящая подготовительная химиотерапия может расширить показания к аллотрансплантации стволовых клеток; так, во многих исследованиях, в том числе в испытаниях, проводимых Европейской исследовательской группой по трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови, исследовательской группой из Сиэтла, а также французскими исследователями (испытания IFM), участвуют больные в возрасте до 65 лет.

Для щадящей подготовки используют разные схемы: одни включают облучение в низких дозах, другие — только химиотерапию (Kröger et al., 2002; Maloney, 2003), третьи — алемтузумаб (D'Sa et al., 2003). Рекомендации по применению этих схем пока не разработаны. При неполной ремиссии или рецидиве эффективность переливания донорских лимфоцитов такая же, как и после обычной аллотрансплантации. Учитывая тот факт, что эффект аллотрансплантации с щадящей подготовкой определяется реакцией «трансплантат против опухоли», если трансплантат очищали от Т-лимфоцитов, после трансплантации, по-видимому, следует провести переливание донорских лимфоцитов.

Аллотрансплантация стволовых клеток с щадящей подготовительной химиотерапией может использоваться как самостоятельно, так и после аутотранс-

плантации, то есть при двукратной трансплантации (Maloney et al., 2003). Как и при стандартной подготовительной химиотерапии, при щадящей подготовительной химиотерапии аллотрансплантацию следует проводить на ранней стадии заболевания, и наилучшие результаты наблюдаются при высокой химиочувствительности опухоли (Kroger et al., 2002; Maloney et al., 2003). В этих исследованиях у всех больных аллотрансплантация проводилась после аутотрансплантации стволовых клеток: циторедуктивный эффект аутотрансплантации повышал эффективность аллотрансплантации. Частота рецидивов при проведении только аллотрансплантации стволовых клеток выше (D'Sa et al., 2003).

### 13.3. Неродственная трансплантация от совместимого по HLA донора

Неродственная трансплантация стволовых клеток от совместимого по HLA донора после стандартной подготовительной химиотерапии сопровождается гораздо большей летальностью, чем родственная трансплантация (Shaw et al., 2003), и потому пока не рекомендуется. При использовании щадящей химиотерапии летальность после неродственной трансплантации ниже, чем при использовании стандартной химиотерапии, по последним данным — 20% (Kröger et al., 2002; Shaw et al., 2003). Схемы подготовительной химиотерапии также отличаются большим разнообразием. Частота ремиссий составляет 90%, двухлетняя выживаемость — 53% (Kröger et al., 2002).

#### 13.3.1. Рекомендации

- Больным моложе 50 лет, у которых на начальном этапе лечения была достигнута хотя бы частичная ремиссия, можно провести аллотрансплантацию стволовых клеток от совместимого по HLA родственного донора, лучше на ранней стадии болезни и по возможности в рамках клинических испытаний (*BIIB*).
- В отсутствие эффекта или при прогрессировании болезни показано переливание донорских лимфоцитов (*BIIa*).
- Трансплантация стволовых клеток должна проводиться в центрах, аккредитованных Европейской исследовательской группой по трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови; из этих центров данные поступают в международные регистры по трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови (*CIV*).
- Больным моложе 70 лет, имеющим совместимого по HLA родственного донора, можно провести аллотрансплантацию стволовых клеток с подготовительной химиотерапией по щадящей схеме (*BIIB*). Аллотрансплантацию следует проводить на ранней стадии заболевания, только в рамках клинических испытаний; как правило, на первом этапе проводят аутотрансплантацию стволовых клеток (*CIV*).
- В рамках клинических испытаний допускается неродственная трансплантация стволовых клеток от совместимого по HLA донора после подготовительной химиотерапии по щадящей схеме. Стандартную подготовительную химиотерапию пока рекомендовать нельзя (*C*).

## 14. Поддерживающее лечение

Роль поддерживающего лечения (после того, как с помощью только химиотерапии или с помощью химиотерапии в сочетании с трансплантацией стволовых клеток удалось достичь стабилизации) пока не ясна. Информации о поддерживающем лечении по-прежнему нет, за исключением данных об интерфероне  $\alpha$ . Продолжать стандартную химиотерапию после достижения стабилизации не имеет смысла (Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults, 1980; Belch et al., 1988). В исследованиях, посвященных поддерживающему лечению, изучались несколько препаратов: интерферон  $\alpha$ , глюкокортикоиды и новые препараты — талидомид, его аналоги и бортезомиб.

### 14.1. Интерферон $\alpha$

Несколько исследований посвящены поддерживающей терапии интерфероном  $\alpha$  после индукционной химиотерапии (Mandelli et al., 1990; Westin et al., 1995; Browman et al., 1995; Joshua et al., 1997; Drayson et al., 1998) и аутотрансплантации стволовых клеток (Cunningham et al., 1998; Bjorkstrand et al., 2001).

В крупном рандомизированном исследовании Скандинавской исследовательской группы по множественной миеломе интерферон  $\alpha$  назначали вместе с индукционной химиотерапией мелфаланом и преднизолоном и продолжали вводить в качестве поддерживающей терапии (Hjorth et al., 1996). Безрецидивный период при этом увеличивался на 6 мес, но сколько-нибудь заметного статистически значимого увеличения выживаемости не наблюдалось. Кроме того, у больных, получавших интерферон  $\alpha$ , в течение первого года лечения снижалось качество жизни (Wisloff et al., 1996), и каждый дополнительный год жизни требовал больших затрат (Nord et al., 1997). Ретроспективное исследование «случай—контроль», основанное на данных регистра Европейской исследовательской группы по трансплантации костного мозга и стволовых клеток крови, выявило значительное увеличение безрецидивного периода и выживаемости среди больных, получавших поддерживающее лечение интерфероном  $\alpha$  после высокодозной химиотерапии. Однако это исследование не было рандомизированным, поэтому велика вероятность погрешностей, обусловленных отбором больных (Bjorkstrand et al., 2001). Рандомизированное исследование Марсденского Королевского госпиталя, в котором интерферон  $\alpha$  назначали 85 больным после ауто-трансплантации стволовых клеток, вначале выявило увеличение безрецидивного периода и выживаемости, но спустя длительное время разница между группами стерлась (Cunningham et al., 1998).

В ходе метаанализа были изучены данные 12 испытаний, в которых 1543 участникам интерферон  $\alpha$  назначали после индукционной химиотерапии, и результаты 12 других испытаний, в которых 2469 участникам интерферон  $\alpha$  назначали одновременно с индукционной химиотерапией (Myeloma Trialists' Collaborative Group, 2001). Интерферон  $\alpha$ , назначенный с индукционной терапией, многим больным продолжали вводить и в качестве поддерживающего лече-

ния. У больных, получавших только поддерживающее лечение интерфероном  $\alpha$ , безрецидивный период был значительно больше ( $P = 0,00001$ ); медиана безрецидивного периода выросла приблизительно на 6 мес, медиана выживаемости — на 7 мес. При анализе данных всех 24 испытаний увеличение медианы выживаемости при лечении интерфероном  $\alpha$  составило только 4 мес. Сходные результаты дал метаанализ опубликованных испытаний интерферона  $\alpha$  (Fritz and Ludwig, 2000): медианы безрецидивного периода и выживаемости увеличились на 4 и 7 мес соответственно. С учетом исследований, в которых интерферон  $\alpha$  назначали с индукционной терапией, выживаемость возросла только на 3,1 мес. Предварительные результаты Американского межгруппового исследования не выявили преимуществ назначения интерферона  $\alpha$  ни после стандартной, ни после высокодозной химиотерапии (Crowley et al., 2004).

Согласно имеющимся данным, интерферон  $\alpha$  в целом не вызывает заметного роста выживаемости или других показателей эффективности лечения ни в одной из групп больных. Дозы интерферона  $\alpha$  были разными; по-видимому, повышать их более чем до 3 МЕ/м<sup>2</sup> п/к 3 раза в неделю нет смысла. Оптимальная продолжительность лечения пока не установлена.

### 14.2. Глюкокортикоиды

Проведено только одно исследование поддерживающей монотерапии глюкокортикоидами. Berenson et al. (2002) сравнивали эффективность преднизона у больных с множественной миеломой после успешной индукционной терапии по схеме VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) плюс преднизолон в сочетании с хинином или без него. Преднизолон назначали внутрь 3 раза в неделю в двух разных дозах — 10 и 50 мг. И безрецидивный период (14 против 5 мес), и выживаемость (37 против 26 мес) заметнее увеличивались на фоне дозы 50 мг (фармакологической) по сравнению с дозой 10 мг (физиологической). Медиана ремиссии была, таким образом, короткой в обеих группах, как и следовало ожидать при использовании VAD без последующей высокодозной химиотерапии (Samson et al., 1989).

Salmon et al. (1998) сравнивали применение монотерапии интерфероном  $\alpha$  и комбинации интерферона  $\alpha$  с преднизолоном для поддержания ремиссии. На фоне комбинированного лечения безрецидивный период увеличился (19 и 9 мес соответственно).

Alexanian et al. (2000) отобрали больных с химиочувствительной опухолью для поддерживающей терапии интерфероном  $\alpha$  или пульс-терапии дексаметазоном, 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 4 сут каждый месяц. Лечение проводили до возникновения рецидива. Обе схемы обеспечивали одинаковую продолжительность ремиссии и выживаемость. Однако в половине случаев индукционная химиотерапия продолжалась 2,5 мес, и при рецидиве вновь назначали схемы, содержащие глюкокортикоиды.

Побочные эффекты поддерживающей терапии ни в одном из исследований не оценивались.

### 14.3. Талидомид и некоторые новые препараты

В настоящее время изучается применение для поддерживающего лечения в фазе стабилизации, достигнутой с помощью химиотерапии или трансплантации стволовых клеток, нескольких новых препаратов, включая талидомид (Feyler et al., 2003; Goldschmidt et al., 2003; Sahebi et al., 2003; Attal et al., 2004), леналидомид и бортезомиб. Пока данных об их эффективности недостаточно, хотя предварительные результаты указывают на удлинение ремиссии (Attal et al., 2004). Доза талидомида для поддерживающего лечения не определена.

#### 14.3.1. Рекомендации

- Поддерживающее лечение интерфероном  $\alpha$  дает некоторый благоприятный эффект в фазе стабилизации после стандартной или высокодозной химиотерапии (*Ia*), но существенно увеличивает затраты на каждый дополнительный год жизни.
- Относительно длительности лечения интерфероном  $\alpha$  рекомендаций нет.
- Вопрос о продолжении лечения интерфероном  $\alpha$  при возникновении осложнений, ухудшающих качество жизни, следует рассматривать особенно тщательно (*CIV*).

#### 14.3.2. Внимание!

- Глюкокортикоиды могут оказаться эффективным средством поддерживающей терапии, однако рекомендовать их применение на основании имеющихся данных пока нельзя. Необходимы дальнейшие исследования эффективности и побочных эффектов этих препаратов, а также качества жизни больных, получающих такое лечение.
- Недостаток данных пока не позволяет рекомендовать для поддерживающей терапии талидомид, его аналоги или бортезомиб, за исключением тех случаев, когда лечение проводится в рамках клинических испытаний.

## 15. Лечение при рецидивах и прогрессировании

Поскольку рецидивы при множественной миеломе практически неизбежны, в плане ведения должно быть предусмотрено их лечение. Рекомендуются тактика представлена на рис. 2. В большинстве случаев лечение по-прежнему направлено на остановку прогрессирования заболевания, ослабление симптомов, улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Ранний рецидив служит неблагоприятным прогностическим признаком и снижает вероятность эффекта от большинства видов лечения. Рецидив или прогрессирование после длительной фазы стабилизации, напротив, повышает вероятность успеха дальнейшего лечения; продолжительность жизни после рецидива или прогрессирования может быть дольше, чем начальная ремиссия.

Согласно имеющимся данным, если с помощью начального лечения мелфаланом в комбинации с преднизолоном была достигнута фаза стабилизации, эта

схема подойдет и для дальнейшего лечения, так как эффективность ее может достигать 50% (Belch et al., 1988). У больных, получавших вначале алкилирующие средства, могут быть эффективны схема VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон), аналогичные схемы (Barlogie et al., 1984), а также схема, включающая идарубин (Cook et al., 1996; Parameswaran et al., 2000). Однако полученные за последние 3—4 года сведения о небывалой эффективности талидомида при рецидивах привели к тому, что в качестве начального лечения рецидива стали использовать преимущественно талидомид в виде монотерапии или в сочетании с дексаметазоном.

### 15.1. Талидомид

Эффективность монотерапии талидомидом при рецидивах или лекарственной резистентности составляет не менее 30% (Singhal et al., 1999; Juliusson et al., 2000; Barlogie et al., 2001). Недавно Glasmacher et al. (2005) представили систематизированный обзор 42 испытаний (II фазы), в которых оценивалось применение талидомида при рецидивах и лекарственной резистентности. В большинстве исследований дозу талидомида стремились довести до 800 мг/сут, но половина больных не переносила дозы более 400 мг/сут. Были получены убедительные результаты эффективности талидомида: общая частота ремиссий среди 1629 участников составила 29%. Четкой зависимости эффекта от дозы не наблюдалось. Примерно у 30% больных возникла нейропатия, но риск тромбозомических осложнений на фоне монотерапии талидомидом, по-видимому, не повышается.

Еще более высокая частота ремиссий — примерно 60% — отмечалась при назначении талидомида в комбинации с дексаметазоном (Dimopoulos et al., 2001; Palumbo et al., 2001) или в комбинации с дексаметазоном и циклофосфамидом (Kropff et al., 2003; Dimopoulos et al., 2004; Garcia-Sanz et al., 2004). Однако дексаметазон увеличивал не только эффективность лечения, но и риск тромбоза глубоких вен ног.

Если опухоль чувствительна к талидомиду, через 3 нед, как правило, снижается уровень парапротеина. Следовательно, можно начать лечение с талидомида и в отсутствие эффекта через 3—4 нед добавить дексаметазон (Waage et al., 2004).

Аналог талидомида леналидомид по активности, видимо, не уступает своему предшественнику (Schey et al., 2004; Raje et al., 2004). В настоящее время изучается комбинированная терапия этими препаратами. Снижается ли риск тромбозомических осложнений при лечении аналогами талидомида по сравнению с самим талидомидом, пока неясно.

### 15.2. Другие методы

По последним данным, ингибитор протеосом бортезомиб вызывает ремиссию примерно у 30% больных с рецидивом, а добавление дексаметазона повышает вероятность успеха в тех случаях, когда нет эффекта от монотерапии бортезомибом (Jagannath et al., 2004; Bross et al., 2004). Как показала III фаза клинических испытаний, сравнивавших частоту ремиссий, безрецидивный период и выживаемость при лечении бортезомибом и при пульс-терапии дексаметазоном у



Рисунок 2. Тактика лечения при рецидиве.

670 больных, бортезомиб оказался эффективнее дексаметазона (Richardson et al., 2004). Медиана безрецидивного периода составила 7,6 и 3,2 мес, годовая выживаемость — 89 и 72%, частота полных и частичных ремиссий — 45 и 26% соответственно.

Изучается комбинированная терапия бортезомибом и другими препаратами для поддерживающего лечения. В настоящее время бортезомиб разрешен к применению в Европе в качестве препарата третьего ряда при множественной миеломе. Препарат вводят в/в струйно; курс лечения включает 4 инъекции с интервалом в 3 сут; курс повторяют каждые 3 нед. Из-за такой сложной схемы введения и дороговизны бортезомиб не рекомендуется больным с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни.

Больным, которым ранее не проводили трансплантацию стволовых клеток, можно назначить высокодозную химиотерапию и аутотрансплантацию стволовых клеток (Fermand et al., 1998). При рецидиве после первой аутотрансплантации бывает эффективна повторная высокодозная химиотерапия, но только в ряде случаев: при низком уровне  $\beta_2$ -микроглобулина на момент лечения, единственной предшествующей трансплантации и длительном безрецидивном периоде — более 12 мес (Tricot et al., 1995; Mehta et al., 1998). При наличии хотя бы одного из перечисленных факторов 18-месячная выживаемость составляет 79%, в отсутствие указанных факторов — всего 38% (Tricot et al., 1995). О сравнении повторной аутотрансплантации стволовых клеток с другими методами лечения рецидивов пока не сообщается.

При множественной миеломе применяют триоксид мышьяка, но эффективность его невысока (Hussein et al., 2004; Rousselot et al., 2004).

При последующих рецидивах, в том числе когда химиотерапия противопоказана, например из-за панцитопении, можно назначить монотерапию глюкокор-

тикоидами (Alexanian et al., 1986). При панцитопении по-прежнему пригодно циклофосфамид внутрь или в/в 1 раз в неделю.

При разлитой боли в костях, а также резистентности к химиотерапии и глюкокортикоидам в качестве паллиативного лечения подходит двукратное последовательное облучение верхней и нижней половины тела (Singer et al., 1989). При лечении следует соблюдать осторожность из-за риска тяжелого угнетения кроветворения.

### 15.2.1. Рекомендации

По умолчанию данные рекомендации относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности III (СIII).

- Лечение подбирают индивидуально с учетом времени возникновения рецидива, возраста, предшествующего лечения, сохранности кроветворения и других особенностей больного.
- При рецидиве после фазы стабилизации или ремиссии, достигнутых в результате начального лечения мелфаланом в комбинации с преднизолоном, лучше снова назначить мелфалан внутрь в виде монотерапии или в комбинации с преднизолоном (BIII).
- Остальным больным показан талидомид (BIIa). Целесообразно начать с монотерапии; в отсутствие эффекта через 6—8 нед добавляют дексаметазон (CIV). По продолжительности лечения рекомендаций нет.
- Бортезомиб подходит для 3-й линии химиотерапии больным в удовлетворительном общем состоянии, с сохранной функцией органов и достаточно большой ожидаемой продолжительностью жизни.
- По возможности лечение следует проводить в рамках клинических испытаний.
- Важную роль играет симптоматическая терапия.

## 16. Лечение на поздних стадиях болезни

Поскольку множественная миелома неизлечима и характеризуется хроническим рецидивирующим течением, определить, когда лечение становится сугубо паллиативным, бывает трудно (Aurel et al., 2003). Вероятно, лечение с полным правом можно назвать паллиативным, если оно направлено на ослабление симптомов, а не на достижение ремиссии. При множественной миеломе четкой границы между этими двумя видами лечения провести нельзя.

Важную роль играют доверительные взаимоотношения между врачами и больным, а также преемственность лечения. В терминальной стадии заболевания само лечение и место его проведения в значительной степени определяются самим больным. Одни выбирают хосписную помощь, другие — домашний уход, особенно если в его организации помогает бригада первичной медицинской помощи. В любом случае необходимо активное участие специалистов по паллиативному лечению.

Существенное значение имеет лечение боли в костях (см. раздел 4). При гиперкальциемии применяют дифосфонаты; есть сообщения, что они помогают и при боли в костях. Вопрос о том, могут ли дифосфонаты облегчить боль в терминальной стадии болезни, отдельно не изучался. Для лечения боли, даже на поздних стадиях, можно использовать облучение; кроме того, быстрое облегчение может принести чрескожная вертебропластика или чрескожная баллонная кифопластика (см. раздел 4).

Прочие осложнения, с которыми легко бывает справиться на ранней стадии заболевания, — гиперкальциемия, нарушение функции почек и инфекции — нередки и на поздней стадии, когда выбрать подходящее лечение гораздо труднее и сложно решить, можно ли использовать те же методы, что применялись в начале болезни. Важно, чтобы больной и его родственники были осведомлены о течении болезни и имели возможность обсуждать с врачом симптомы и лечение.

### 16.1. Рекомендации

Данные рекомендации относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности III (CIII).

- Основная цель лечения на этой стадии — ослабление симптомов.

Важную роль играют симптоматические меры и преемственность в лечении.

- Необходимо активное участие специалистов по паллиативной помощи.
- Должны быть учтены пожелания больного и его родственников.

## 17. Информирование больного и психологическая поддержка

Точная информация и психологическая поддержка необходимы и больным, и их родственникам, чтобы примириться с диагнозом и осмысленно участвовать в выборе лечения. Взаимопонимание, обмен информацией и активное привлечение больного к приня-

тию решений положительно сказываются на результатах лечения (Aroga, 2003). Кроме того, все это способствует лучшему соблюдению назначений, выполнять которые бывает довольно трудно.

Диагноз необходимо как можно скорее сообщить больному, проявляя при этом чуткость и такт, но ничего не утаивая (Fallowfield and Jenkins, 2004). Беседа должна проходить в спокойной обстановке, конфиденциально, лучше — в присутствии близкого родственника или друга, а также медицинской сестры. Больным и их близким надо предоставить возможность задать все интересующие их вопросы; лучше всего сделать это через несколько часов или дней после сообщения о диагнозе. Уровень информации, интересующий больных, заметно колеблется (Kirk et al., 2004).

Больным и их родственникам нужно объяснить, что существующие на сегодняшний день методы хотя и не излечивают заболевание, но облегчают состояние больного и продлевают его жизнь. Важно упомянуть, что благодаря новым методам прогноз улучшился. С началом лечения обычно можно ожидать заметного улучшения качества жизни больного (Gulbrandsen et al., 2004). Обязательно обсуждают пользу и вред различных методов лечения.

Лечение должно отвечать желаниям и потребностям больного; одной лишь медицинской помощи недостаточно. План ведения сообщают понятным языком и четко описывают в истории болезни. О любых изменениях больному обязательно сообщают. Тактика ведения должна быть комплексной и учитывать предпочтения больного в тех случаях, когда есть выбор между несколькими методами лечения. Больному нужно предоставить возможность участвовать в выборе терапии (Turton and Cooke, 2000) и, если он хочет, получить консультацию еще одного специалиста.

Нужно помнить, что родственников нередко интересует иная информация, нежели больного. И больным, и их родственникам рекомендуется выдавать письменную информацию о заболевании. По возможности она должна составляться индивидуально для каждого больного, учитывать особенности его заболевания и место, где проводится лечение. Больные должны знать поименно ведущих специалистов многопрофильной бригады, ответственных за лечение, и четко представлять себе, как обратиться к ним за консультацией и помощью.

На протяжении всего лечения больным необходимо участие и психологическая поддержка. Следует обсудить вопрос об альтернативных методах лечения. С самого начала следует сообщить и о паллиативной помощи.

Больным и их родственникам нужно предоставить сведения о местных, государственных и общественных организациях, оказывающих поддержку онкологическим больным, в том числе больным с множественной миеломой, а также о финансовой и социальной помощи. Поражение костей может надолго нарушить привычный образ жизни, а многих больных — лишить трудоспособности. Химиотерапия, как высокодозная, так и обычная, тоже на несколько месяцев лишает больного возможности работать. Возни-

кающие в связи с этим социальные и экономические трудности также следует обсудить.

За необходимыми сведениями больных и их родственников следует направлять в местные и государственные информационные службы, такие как CancerBACUP, IMF (Великобритания) и Фонд исследования лейкозов. Больных надо предостеречь, что в интернете много недостоверных сведений и что за информацией следует обращаться к определенным сайтам (Basch et al., 2004).

### 17.1. Рекомендации

Данные рекомендации относятся к классу С и соответствуют уровню обоснованности III (СIII).

- На любом этапе болезни больной должен иметь возможность участвовать в выборе лечения.
- Больным и их родственникам лучше предоставлять письменную информацию о заболевании.
- Больные нуждаются в участии и постоянной психологической поддержке.

### Сокращения

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
 КТ — компьютерная томография  
 МРТ — магнитно-резонансная томография  
 НПВС — нестероидные противовоспалительные средства  
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
 IgA — иммуноглобулины класса А  
 IgD — иммуноглобулины класса D  
 IgG — иммуноглобулины класса G  
 IgM — иммуноглобулины класса M  
 VAD — винкристин, доксорубин, дексаметазон  
 VAMP — винкристин, доксорубин, метотрексат, преднизон  
 C-VAMP — циклофосфамид, винкристин, доксорубин, метилпреднизолон  
 Z-Dex — идарубицин и дексаметазон внутрь  
 ESHAP — этопозид, цисплатин, цитарабин, метилпреднизолон  
 DCEP — дексаметазон, цисплатин, циклофосфамид, этопозид  
 ABCM — доксорубин, блеомицин, циклофосфамид, митомицин

### Литература

Abdalla SH, Mahmoud S. (2003) *Leukemia and Lymphoma*, 44, 989-91  
 Abildgaard N et al. (2004) *Haematologica*, 89, 567-577  
 Abrahamson GM et al. (1996) *British Journal of Haematology*, 94, 659  
 Aitchison RG et al. (1990) *British Journal of Cancer*, 61, 765-766  
 Aksaz E et al. (2002) *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 21, 489-93  
 Alexanian R et al. (1969) *Journal of the American Medical Association*, 208, 1680-1685  
 Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. (1986) *Annals of Internal Medicine*, 105, 8-11  
 Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. (1990a) *Archives of Internal Medicine*, 150, 1693 -1695

Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. (1990b) *American Journal of Hematology*, 33, 86-89  
 Alexanian R et al. (1992) *Blood*, 80, 887-890  
 Alexanian R et al. (2000) *American Journal of Hematology*, 65, 204-9  
 Alexanian R et al. (2004) *Bone Marrow Transplantation*, 34, 229-34  
 Angtuaco EJ et al. (1999) *Radiology*; 213 (P):294 (abstr)  
 Arora NK. (2003) *Social Science and Medicine*, 57, 791-806  
 Attal M et al. (1996) *New England Journal of Medicine*, 335, 91-7  
 Attal M. (2001) Updated results IFM 90 Abstracts of International Myeloma workshop, Banff, Canada  
 Attal M et al. (2003) *New England Journal of Medicine*, 349, 2495-502  
 Attal M et al. (2004) *Blood* 104, 155a  
 Auret K, Bulsara C, Joske D. (2003) *Internal Medicine Journal*; 33, 566-71  
 Badros A et al. (2001a) *British Journal of Haematology*, 114, 600-7  
 Badros A et al. (2001b) *British Journal of Haematology*, 114, 822-829  
 Badros A et al. (2001c) *Blood*. 2001 97, 2574-9  
 Bakkus MH et al. (2004) *British Journal of Haematology*, 126, 665-74  
 Barlogie B, Smith L, Alexanian R. (1984) *New England Journal of Medicine*, 310, 1353-1356  
 Barlogie B et al. (1997) *Blood* 89: 789-93  
 Barlogie B et al. (2001) *Blood*, 98, 492-494  
 Barri YM et al. (2004) *Kidney International*, 65, 634-41  
 Basch EM et al. (2004) *Cancer*, 100: 2476-83  
 Bataille R et al. (1982) *Radiology*, 14, 801-804  
 Bataille R et al. (1992) *Blood*, 80, 733-7  
 Baz R et al. (2004) *Blood*, 104, 658a  
 Belch A et al. (1988) *British Journal of Cancer*, 57, 94-99  
 Belch AR et al. (1991) *Journal of Clinical Oncology*, 9, 1397-1402  
 Berenson JR et al. (1998) *Journal of Clinical Oncology*, 16, 593-602  
 Berenson JR et al. (2001) *Cancer*, 91, 1191-200  
 Berenson JR et al. (2002) *Blood*, 99, 3163 - 3168  
 Berrington de Gonzalez A, Darby S. (2004) *Lancet*, 363, 345-351  
 Bjorkstrand B et al. (2001) *Bone Marrow Transplantation*, 27, 511-515  
 Blade J et al. (2001) *Hematology Journal*, 2, 272-8  
 Blade J et al. (1998) *British Journal of Haematology*, 102, 1115-23  
 Bohlius J et al. (2004) *Cochrane Database Systematic Reviews*, Issue 3, CD003407  
 Bourhis JH et al. (2005) *Bone Marrow Transplantation*, 33(Suppl. 1) S8.  
 Bradwell AR et al. (2003) *Lancet*, 361, 489-91  
 Braun, PE, Frail, DE & Latov, N. (1982) *J Neurochem*, 39, 1261-1265  
 British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. (1995) Guidelines on the provision of facilities for the care of adult patients with haematological malignancies (including leukaemia and lymphoma and severe bone marrow failure). *Clinical and Laboratory Haematology*, 17, 3-10  
 Broder S et al. (1975) *New England Journal of Medicine*, 293, 887-892  
 Bross PF et al. (2004) *Clinical Cancer Research*, 10, 3954-64  
 Browman GP et al. (1995) *Journal of Clinical Oncology*, 13, 2354-2360  
 Bruce NJ et al. (1999) *British Journal of Haematology*, 104, 358-64  
 Byrne JL et al. (1998) *Bone Marrow Transplantation*, 22, 639-43  
 Carlson K, Hjorth M, Meldgaard K (2005) *Haematology* 128, 631-5  
 Cameron JS. (1999) *Nephrology Dialysis and Transplantation*, 14, Suppl 2, 61-5

## 54 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

- Cany L et al. (2002) *Journal of Clinical Oncology*, 20, 2212
- Carlson K et al. (1995) *Acta Radiologica*, 36, 309-314
- Cavenagh JD, Oakervee H; UK Myeloma Forum and the BCSH Haematology/Oncology Task Forces. (2003) *British Journal of Haematology*, 120, 18-26
- Cavo M et al. (2003) *Hematology Journal* 4 (Suppl 1): S60. (abstract)
- Cavo M et al. (2004) *Haematologica*, 89, 26-31
- Cazzola M et al. (2003) *British Journal of Haematology*, 122, 386-393
- Chang JT, Green L, Beitz J. (2003) *New England Journal of Medicine* 349:1676-78
- Chapel HM et al. (1994) *Lancet*, 343, 1059-1063
- Chapman K et al. (2003) *Psycho-oncology*, 12, 557-66
- Child JA et al. (2003) *New England Journal of Medicine*, 348, 1875-83
- Clark AD, Shetty A, Soutar R. (1999) *Blood Reviews*, 13, 79-90
- Comi G et al. (2003) *Neurol Sci*, 24 Suppl 4, S246-250
- Cook G et al. (1996) *British Journal of Haematology*, 93, 931-934
- Cook G et al. (1997) *Leukaemia*, 11, S35-S40
- Cook G et al. (2004) *British Journal of Haematology*, 126, 792-8
- Corradini P et al. (2003) *Blood*, 102, 1927-9
- Crowley J et al. (2004) *Blood* 104 156a
- Cunningham D et al. (1998) *British Journal of Haematology*, 102, 495-502
- Czaplinski A & Steck AJ. (2004) *J Neurol*, 251, 127-137
- Dammacco F, Castoldi G, Rodjer S. (2001) *British Journal of Haematology*, 113, 172-179
- Davies FE et al. (2001) *British Journal of Haematology*, 112, 814-9
- Davies FE et al. (2004) *Blood*, 104, 658a
- Demetri GD et al. (1998) *Journal of Clinical Oncology*; 16, 3412-3425
- Department of Health. (2002) *Better Blood Transfusion - Appropriate Use of Blood*. Health Service Circular 2002/09 <http://www.doh.gov.uk/publications/coinh.html>
- De Rosa L et al. (2004) *International Journal of Hematology*, 79, 85-91
- Desikan R et al. (2002) *British Journal of Haematology*, 119, 496-9
- Djulgovic B et al. (2002) *Bisphosphonates in multiple myeloma*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD003188
- Diamond TH et al. (2004) *British Journal of Haematology*, 124, 485-487
- Dimopoulos MA et al. (1993) *American Journal of Medicine*, 94, 57-61
- Dimopoulos MA et al. (2001) *Annals of Oncology*, 12, 991-5
- Dimopoulos MA et al. (2004) *The Hematology Journal*, 5, 112-7
- Drayson MT et al. (1998) *British Journal of Haematology*, 101, 195-202
- Drayson M et al. (2001) *Blood*, 97, 2900-2
- D'Sa S et al. (2004) *British Journal of Haematology*, 125, 756-65
- D'Sa S et al. (2003) *British Journal of Haematology*, 123, 309-22
- Durie BG. (2002) *Seminars in Oncology*, 6, Suppl 17, 34-8
- Durie BG, Salmon SE. (1975) *Cancer*; 36, 842-854
- Durie BG et al. (2002) *Journal of Nuclear Medicine*, 43, 1457-63
- Durie BG et al. (2004a) *Journal of Clinical Oncology*, 22, 1857-63
- Durie BGM et al. (2004b) *Blood*, 104, 216a
- Einsele H et al. (2003) *British Journal of Haematology*, 121, 411-8
- Eriksson T et al. (2003) *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 55, 1701-6
- Fallowfield L, Jenkins V. (2004) *Lancet* 363:312-9
- Fernand JP et al. (1998) *Blood* 92, 3131-6
- Fernand JP et al. (1999) *Blood* 94 (Suppl 1): 396a (abstract)
- Fernand JP et al. (2001) *Blood*, 98, 815a (abstract)
- Feyler S et al. (2003) *Blood*, 102 (suppl 1), abstr 2558
- Fonseca R et al. (2004) *Cancer Research*, 64, 1546-58
- Fourney DR et al. (2003) *Journal of Neurosurgery Spine*, 98, 21-30
- Fritz E, Ludwig H. (2000) *Annals of Oncology*, 11, 1427-36
- Fuente N et al. (2004) *Annals of Oncology*, 15, 537
- Furie B et al. (1981) *NEJM*, 304, 827-830
- Gabrilove JL et al. (2001) *Journal of Clinical Oncology*, 19, 2875-2882
- Gahrton G et al. (2001) *British Journal of Haematology*, 113, 209-16
- Ganeval D et al. (1992) *Advances in Nephrology Necker Hospital*, 21, 347-70
- García-Sanz R et al. (2004) *Leukemia*, 18, 856-63
- Giralt S et al. (2002) *Bone Marrow Transplantation*, 30, 367-73
- Glasmacher A et al. (2005) *British Journal of Haematology*, 129(Suppl.), 24.
- Glasy J et al. (1997) *Journal of Clinical Oncology*, 15, 1218-1234
- Goldschmidt H. (2005) *Haematologica*, 90(s1), 38.
- Goldschmidt H et al. (2003) *Annals of Hematology*. 82, 654-659
- Gore ME et al. (1989) *Lancet*, 2, 879882
- Gregersen H et al. (1998) *European Journal of Haematology*, 61, 140-4
- Greipp PR. (1992) *Seminars in Hematology*, 29 (Suppl 2), 24-45
- Greipp PR et al. (1993) *Blood*, 81, 3382-7
- Greipp PR et al. (2003) *Hematology Journal*, 4, S42.
- Gulbrandsen N et al. (2001) *European Journal of Haematology*, 66, 328-36
- Gulbrandsen N, Hjermstad MJ, Wisloff F; Nordic Myeloma Study Group. (2004) *European Journal of Haematology*, 72, 172-80
- Harris E et al. (2003) *British Journal of Haematology*, 122, 160-1
- Health Service Circular (2002) *Better Blood Transfusion HSC 1998/224* <http://www.dh.gov.uk>
- Hedenus M et al. (2003) *British Journal of Haematology*, 122, 394-403
- Hernandez JM et al. 2004 *British Journal of Haematology*, 127, 159-64
- Hjorth M et al. (1992) *British Journal of Haematology*, 80, 55-61
- Hjorth M et al. (1993) *European Journal of Haematology* 50: 95-102
- Hjorth M et al. (1996) *Annals of Internal Medicine*, 124, 212-22
- Hoskin PJ et al. *Second Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control*. (2001) *Clinical Oncology*, 13, 88-90
- Huff CA et al. (2003) *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 9, 312-9
- Hughes, RA. (2002) *Rev Neurol (Paris)*, 158, S32-36
- Hussein MA et al. (2004) *British Journal of Haematology*, 125, 470-6
- International Myeloma Working Group. (2003) *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. *British Journal of Haematology*, 121, 749-757
- Jacobson DR, Zolla-Pazner S. (1986) *Seminars in Oncology*, 13, 282-290
- Jacobson JL et al. (2003) *British Journal of Haematology*, 122, 441-50
- Jagannath S et al. (2004) *British Journal of Haematology*, 127, 165-72
- Jensen ME, Kallmes DE. (2002) *Cancer Journal*, 8, 194-206
- Joffe J et al. (1988) *Lancet*, 1, 1162-1163
- Johnson WJ et al. (1990) *Archives of Internal Medicine*, 150, 863-9
- Jones SG et al. (2002) *British Journal of Haematology*, 119, 576-7
- Joshua DE et al. (1997) *British Journal of Haematology*, 97, 38-45
- Juliusson G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Adriansson M, Malm C. (2000) *British Journal of Haematology*, 109, 89-96
- Kanis JA, Gluer CC. (2000) *Osteoporosis International*, 11, 192-202
- Kato T et al. (2000) *Clinics in Nuclear Medicine*, 25, 870-3
- Kay NE et al. (1998) *British Journal of Haematology*, 100, 459-463

- Kirk P, Kirk I, Kristjanson LJ. (2004) *British Medical Journal*, 328, 1343
- Knudsen LM et al. (1994) *European Journal of Haematology*, 53, 207-12
- Knudsen LM et al. (2005) *European Journal of Haematol*, 75, 27-33.
- Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E (2000). *European Journal of Haematology*, 65, 175-81
- Kroger N et al. (2002) *Blood*, 100, 3919-24
- Kroger N et al. (2004) *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 10, 698-708
- Kropff MH et al. (2003) *British Journal of Haematology*, 122, 607-16
- Kumar S et al. (2004) *Bone Marrow Transplantation*, 34, 485-90
- Kyle RA. (1975) *Mayo Clinic Proceedings*, 50, 29-40
- Kyle RA et al. (1985) *Archives of Internal Medicine*; 145, 1451-1452
- Kyle RA et al. (2002) *New England Journal of Medicine*, 346, 564-9
- Kyle RA, Rajkumar, SV (2003) *Immunological Reviews*, 194, 112-139
- Kyle RA, Rajkumar, SV (2004) *N Engl J Med* 351 1860-73
- Kyle RA, Disperienzi A. (2004) Neurological aspects of monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and related disorders. In: *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Ed: G Gahrton, BGM Durie and D Samson. Arnold. London
- Laakso M et al. (1994) *British Journal of Haematology*, 87, 725-9
- Lackner H et al. (1970) *British Journal of Haematology*, 18. 625-636
- Lahtinen R et al. (1992) *Lancet*, 340, 1049-52
- Lahuerta JJ et al. (2000) *British Journal of Haematology*, 109, 438-43
- Lahuerta JJ et al. (2002) *Leukemia and Lymphoma*, 43, 67-74
- Lahuerta JJ et al. (2003) *British Journal of Haematology*, 120, 296-303
- Lane JM et al. (2004) *Clinics in Orthopedics*, 426, 49-53
- Lazzarino M et al. (2001) *Bone Marrow Transplantation*, 28, 835-9
- Lecouvet FE et al. (1997) *Radiology*, 204, 201-205
- Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L. (1998a) *Radiology*, 209, 653-660
- Lecouvet FE et al. (1998b) *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22, 430-436
- Lecouvet FE et al. (2001) *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 5, 43-55
- Lee CK et al. (2004) *Bone Marrow Transplantation* 33: 823-8
- Leigh BR et al. (1993) *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics*, 25, 801-804
- Leigh BR. et al. (1993) *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics*, 25, 801-804.
- Lenhoff S et al. (2000) *Blood*, 95, 7-11
- Littlewood TJ et al. & Epoetin Alfa Study Group (2001) *Journal of Clinical Oncology*, 19, 2865-2874
- Lokhorst HM et al. (2004) *Blood*, 103, 4362-4
- Lokhorst HM et al. (2003) *Journal of Clinical Oncology*, 21, 1728-33
- Ludwig H, Kumpan W, & Sinzinger H. (1982) *British Journal of Radiology*, 55, 173-81
- MacLennan IC et al. (1989) *European Journal of Haematology*, 43 (suppl 1), 60-5
- Major P et al. (2001) *Journal of Clinical Oncology*, 19, 558-67
- Maloney DG et al. (2003) *Blood*, 102, 3447-54
- Mandelli F et al. (1990) *New England Journal of Medicine*, 332, 1430-1434
- Mariette X et al. (1999) *British Journal of Haematology*, 104, 723-9
- Masala S et al. (2004) *Tumori*, 90, 22-6
- Masud T et al. (1993) *British Medical Journal*, 30, 172-173
- McCloskey EV et al. (1998) *British Journal of Haematology*, 100, 317-325
- McCloskey EV et al. (2001) *British Journal of Haematology*, 113, 1035-43
- Mead GP et al. (2004) *British Journal of Haematology*, 126, 348-54
- Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Adults (1980) Report on the second myelomatosis trial after five years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 42, 813-822
- Medical Research Council Working Party on leukaemia in adults. (1984) Analysis and management of renal failure in 4<sup>th</sup> MRC Myelomatosis trial. *British Medical Journal*, 288, 1411-16
- Mehta J et al. (1998) *Bone Marrow Transplantation*, 21, 887-898
- Menssen HD et al. (2002) *Journal of Clinical Oncology*, 20, 2353-9
- Mill WB, Griffith R. (1980) *Cancer*; 45, 647-652
- Minnema MC et al. (2004) *Leukemia*, 18, 2044-6
- Mirels H. (1989) *Clinics in Orthopaedics*, 249, 256-264
- Miszczuk L, Sasiadek W. (2001) *Przegl Lekarza*, 58, 431-4
- Moreau P et al. (1999) *Bone Marrow Transplantation*, 23, 1003-6
- Moreau P et al. (2002) *Blood*, 99, 731-5
- Morineau N et al. (2000) *Leukemia*, 14, 1815-1820
- Moulopoulos LA, Varma DG, Dimopoulos MA. (1992) *Radiology*; 185, 833-840
- Moulopoulos LA et al. (1993) *Journal of Clinical Oncology*, 11, 1311-1315
- Musto P et al. (2003) *Leukaemia and Lymphoma*, 44, 1545-8
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. (2001) Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *British Journal of Haematology*, 113, 1020-1034
- National Cancer Research Network Trials Portfolio. <http://www.ncrn.org.uk/portfolio/data.asp?ID=1179>
- National Institute for Clinical Excellence. (2003) Balloon Kyphoplasty for vertebral compression fractures. *Interventional Procedure Guidance* 20; November ISBN 1-84257-424-8. <http://www.nice.org.uk/pdf/ip/IPG020guidance.pdf>
- Niscola P et al. (2004). *Hematology Journal*, 5, 293-303
- Nord E et al. (1997) *Pharmacoeconomics*, 12, 89-103
- Office of National Statistics. (2001) *Cancer Trends in England and Wales 1950-1999*. <http://www.statistics.gov.uk>
- Oakervee H et al. (2002b) *British Journal of Haematology*, 117 (Suppl. 1), 66
- Oken MM et al. (1996) *American Journal of Medicine*, 100, 624-628
- Olojhungbe AB et al. (1996) *British Journal of Haematology*, 9, 77
- Orchard K et al. (2002) *British Journal of Haematology*, 117, 133-5
- Osterborg A et al. (1989) *European Journal of Clinical Oncology*, 25, 899-903
- Osterborg A et al.; Epoetin Beta Hematology Study Group. (2002) *Journal of Clinical Oncology*, 20, 2486-2494
- Palumbo A et al. (2004) *Blood*, 104, 3052-7
- Palumbo A et al. (1999) *Blood* 94: 1248- 53
- Palumbo A et al. (2001) *Haematologica*, 86, 399-403
- Palumbo A et al. (2004a) *Hematology Journal*, 5, 318-24
- Palumbo A et al. (2004b) *Blood*, 104, 63a
- Palumbo A et al. (2004c) *Blood*, 104, 3052-7
- Parameswaran R et al. (2000) *British Journal of Haematology*, 109, 571-575
- Perri RT, Hebbel RP, Oken MM. (1981) *American Journal of Medicine*, 71, 935-940
- Phekoo KJ et al. on behalf of Consultant Haematologists, South Thames Haematology Specialist Committee. (2004) *British Journal of Haematology*, 127, 299-304
- Raje N et al. (1997) *British Journal of Haematology*, 97, 153 - 160

## 56 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

- Raje N et al. (2004) *Blood*, 104, 4188-93
- Rajkumar SV et al. (1999) *Bone Marrow Transplantation*, 23, 1267-1272
- Rajkumar SV et al. (2001) *Hematology*, 68, 269-75
- Rapezzi D et al. (2003) *European Journal of Haematology*, 70, 225-230
- Rawstron AC et al. (2002) *Blood*, 100, 3095-100
- Rayner HC et al. (1991) *Quarterly Journal of Medicine*, 79, 517-525
- Reece DE et al. (2003) *Bone Marrow Transplantation*, 32, 1135-43
- Ria R et al. (2004) *Hematology Journal*, 5, 118-22
- Riccardi A et al. (2000) *British Journal of Cancer*, 82, 1254-60
- Richardson PG et al. (2003) *New England Journal of Medicine*, 348, 2609-17
- Richardson P et al. (2004) *Blood*, 104, abstract 336.5
- Rizzo JD et al. (2002) *Blood*, 100, 2303-20
- Robertson JD et al. (2000) *British Journal of Cancer*, 82, 1261-1265
- Rodger S, Nilsson B, Westin J; Nordic Myeloma Study Group. (2000) *Hematology Journal* 1, 422-6
- Rosen LS et al. (2001) *Cancer Journal*, 7, 377-87
- Rosen LS. (2002) *Seminars in Oncology*, 29 (Suppl 21), 28-32
- Rosen LS et al. (2003) *Cancer*, 98, 1735-44
- Ross JR et al. (2004) *Health Technology Assessment* 8, 1-176
- Rousselot P et al. (2004) *Leukemia*, 18, 1518-21
- Roux C et al. (1994) *Bone*, 41-9
- Russell N et al. (2000) *Acta Oncologica*, 39, 837-41
- Sahebi F et al. (2003). *Blood*, 102 (suppl 1), abstr 3662
- Salmon SE et al. (1998) *Journal of Clinical Oncology*, 16, 890-6
- Samson D et al. (1989) *Lancet*, 2, 882-5
- Sampson BM et al. (1983) *British Journal of Haematology*, 54, 233-244
- Sampson FC et al. (2001) *Brit J Haematol*, 113, 1015-9
- San Miguel JF et al. (2000) *Hematology Journal*, 1, 28-36
- Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. (1982) *Annals of Internal Medicine*, 96, 47-50
- Scane AC et al. (1994) *Age and Ageing*, 23, 283-6
- Schey SA et al. (2003) *Leukaemia Research*, 27, 909-14
- Schey SA et al. (2004) *Journal of Clinical Oncology*, 22, 3269-76
- Schirrmester H et al. (2003) *Cancer Biotherapeutics and Radiopharmacology*, 18, 841-5
- Segeren CM et al. (1999) *Brit J Haematol*, 105, 127-30
- Segeren CM et al. *Blood*, 10, 2144-51
- Shaw BE et al. (2003) *British Journal of Haematology*, 123, 886-95
- Siegel DS et al. (1999) *Blood*, 93, 51-4
- Simmons Z. (1999) *Curr Opin Neurol*, 12, 589-595
- Singer CR et al. (1989) *Cancer*, 15, 2446-2451
- Singhal S et al. (1999) *New England Journal of Medicine*, 341, 1565-71
- Sirohi B et al. (2000) *Bone Marrow Transplantation*, 25, 533-9
- Sirohi B et al. (2001) *Medical Oncology*, 18, 39-9
- Snapper I & Khan A. (1971) *Myelomatosis: fundamentals and clinical features*. University Park Press, Baltimore
- Soutar R et al. Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology; British Society for Haematology. (2004) Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *British Journal of Haematology*, 124, 717-26
- Sonneveld P et al. (2003) *Hematology Journal*, 4 (Suppl 1): S59
- Soothill K et al. (2003) *European Journal of Oncology Nursing*, 7, 5-13
- Spencer A et al. (2004) *Hematology Journal*, 5, 216-21
- Stabler A et al. (1996) *American Journal of Radiology*, 167, 1029-1036
- Stewart AK et al. (2001) *Journal of Clinical Oncology*; 198: 3371-9
- Tefferi A, Nichols WL, Bowie EJW (1990) *Am J Med*, 88, 184-188
- Terpos E et al. (2003) *Bone Marrow Transplantation*, 31, 163-70
- Terpos E et al. (2003) *European Journal of Haematology*, 70, 34-42
- Tosi P et al. (2004) *European Journal of Haematology*, 73, 98-103
- Tricot G et al. (1995) *Bone Marrow Transplantation*, 16, 7-11
- Tureson I et al. (1984) *New England Journal of Medicine*, 310, 421-4
- Turton P, Cooke H. (2000) *Complement Therapy Nursing and Midwifery*, 6, 130-7
- Twomey JJ. (1973) *Archives of Internal Medicine*, 132, 562-565
- Uetani M, Hashmi R, Hayashi K. (2004) *Clinics in Radiology*, 59, 124-31
- UK Myeloma Forum. British Committee for Standards in Haematology. (2001) Diagnosis and management of multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 115: 522-40
- UK Myeloma Forum; British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. (2004) Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *British Journal of Haematology*, 125, 681-700
- Van Agthoven M et al. (2004) *European Journal of Cancer*; 40, 1159-69
- Vannucci M et al. (2004) *Brit J Haematol* 128 738
- Vesole DH et al. (1999) *Journal of Clinical Oncology*, 17, 2173-9
- Vigneau C et al. (2002) *Journal of Nephrology*, 15, 684-689
- Walker MP et al. (2003) *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 415, S165-175
- Waage A et al. Nordic Myeloma Study Group. (2004) *British Journal of Haematology* 125, 149-55
- Weber DM et al. (1997) *British Journal of Haematology*, 97, 810-4
- Westin, J. et al. (1995) *British Journal of Haematology*, 89, 561-568
- WHO Guidelines: Cancer Pain relief (2nd edition), World Health Organization, Geneva, 1996
- Winearls CG. (1995) *Kidney International*, 48, 1347-61
- Wingard JR et al. (1991) *New England Journal of Medicine*, 325, 1274-1277
- Wisloff F et al. (1991) *European Journal of Haematology*; 47, 338-41
- Wisloff F et al. (1996) *British Journal of Haematology*, 94, 324-32
- Zangari M et al. (2004) *British Journal of Haematology*; 126, 715-21
- Zucchelli P et al. (1988) *Kidney International*; 33, 1175-80