

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе

К. Н. Мелкова [1], С. Н. Абдусаламов [1], Н. В. Горбунова [1], С. В. Воробьева [1],
О. М. Вотякова [1], Т. З. Чернявская [1], Г. П. Фролов [2]

Stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

K. Melkova [1], S. Abdusalamov [1], N. Gorbounova [1],
S. Vorobyeva [1], O. Votyakova [1], T. Chernyavskaya [1],
G. Frolov [2]

SUMMARY

In the present article the literary data of treatment a multiple myeloma is analyzed and the private experience of high-dose chemotherapy is presented. Modern representations about possibilities of autologous and allogeneic stem cell transplantation during the period of supervision over the patients with multiple myeloma and the concept of authors about a role of stem cell transplantation are stated.

Keywords:

multiple myeloma, stem cell transplantation.

[1] N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

[2] All-Russian Centre of Disaster Medicine «Zachita» of Roszdrav, Moscow

Контакты: melkova67@rambler.ru

Принято в печать: 18 ноября 2008 г.

РЕФЕРАТ

В настоящей статье проанализированы литературные данные по лечению множественной миеломы (ММ) и приведен собственный опыт высокодозной терапии. Изложены современные представления о возможностях использования аутологичной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в течение всего периода наблюдения за пациентом с ММ, а также концепция авторов о роли трансплантации.

Ключевые слова

множественная миелома, трансплантация костного мозга.

Множественная миелома (ММ) относится к достаточно часто встречающимся гемобластозам и составляет 10% всех гематологических злокачественных заболеваний. Болеют ММ в основном лица пожилого возраста. Медиана возраста в дебюте заболевания 69 лет для мужчин и 71 год для женщин, только менее 5% пациентов в момент установления диагноза не достигают 40 лет.¹ Как и при ряде других лимфопролиферативных заболеваний, при ММ существуют различные формы, значительно отличающиеся по лечебной тактике и прогнозу. Тем не менее общей чертой всех форм ММ является невозможность излечения с помощью химиотерапии. Именно поэтому основным критерием эффективности терапии ММ является общая выживаемость.

За последнее время результаты лечения больных ММ существенно улучшились: общая 5-летняя выживаемость возросла с 25% в 1975 г. до 34% в 2003 г.^{2,3} Эти результаты обусловлены, прежде всего, разработкой и широким внедрением программной терапии, включающей аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В дотрансплантационный период медиана выживаемости

при использовании различных курсов химиотерапии составляла не более 36 мес., тогда как при применении программ лечения, включающих аутологичную ТГСК, этот показатель превысил 50 мес.⁴ Благодаря аутологичной ТГСК повысилась частота полных ремиссий (ПР), что является благоприятным прогностическим фактором для продолжительности ремиссии и выживаемости.⁵⁻⁷

На сегодняшний день классическим режимом подготовки перед трансплантацией при ММ считаются высокие дозы мелфалана (ВДМ). ВДМ впервые были апробированы для лечения ММ в начале 1980-х годов. При лечении ММ мелфаланом в дозе 100–140 мг/м² 9 пациентов (1 — с впервые выявленным плазмобластным лейкозом и 8 — с ММ, в т. ч. впервые выявленной), 3 из 5 ранее нелеченных больных достигли ПР.⁸ Лечение обладало высокой гематологической токсичностью, что серьезно ограничивало его использование. В 1986 г. было показано, что высокая гематологическая токсичность успешно преодолевается путем переливания аутологичного костного мозга и что ВДМ (80–140 мг/м²) действительно позволяют преодолевать рефрактерность при ММ, хотя длительность терапевти-

[1] РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

[2] Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» Росздрав, Москва

ческого ответа была короткой (медиана 4 мес.).⁹ Поскольку даже у резистентных к стандартной химиотерапии пациентов частота достижения ПР достигала 20–50%,¹⁰ исследования роли ВДМ были продолжены многими центрами. Еще в одной группе больных с рефрактерной ММ было показано, что мелфалан в дозе 200 мг/м² обладает приемлемой переносимостью, риск гематологической токсичности минимизируется при переливании стволовых клеток периферической крови (СКПК), применение ВДМ увеличивает длительность терапевтического ответа — бессобытийную и общую выживаемость — по сравнению со стандартной химиотерапией.¹¹

Полученные результаты стали основанием для изучения роли ВДМ при лечении больных с впервые выявленной ММ. Уже первое рандомизированное исследование, завершленное в 1996 г., показало, что по сравнению со стандартной химиотерапией проведение аутологичной трансплантации статистически достоверно увеличивает частоту ответа на лечение, удлиняет общую и бессобытийную выживаемость.¹² Данные результаты оказались воспроизводимыми. В 2003 г. другое исследование по сравнению высокодозной и стандартной терапии продемонстрировало увеличение частоты полного ответа и общей выживаемости в группе с трансплантацией (54 vs 42 мес.), выигрыш оказался явно более отчетливым у пациентов с плохим прогнозом.¹³ Однако при более длительных сроках наблюдения (медиана 76 мес.), по результатам американского исследования (510 пациентов), не зарегистрировано различий между группами по частоте ответа, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.¹⁴ Одним из объяснений этого факта является неизбежное (100%) прогрессирование ММ в обеих группах больных, хотя и в более поздние сроки в группе перенесших трансплантацию. Другое объяснение кроется в различиях между «американской» и «французской» высокодозной и стандартной терапией. Американская группа использовала явно более агрессивную и токсичную программу лечения (включая режим кондиционирования перед трансплантацией), что, возможно, также повлияло на результаты.

На ранних стадиях изучения аутологичной трансплантации при ММ режим подготовки включал тотальное терапевтическое облучение тела (ТТО) в миелоаблативных дозах (8–10 Гр). В последнее время используют химиотерапевтические режимы подготовки, которые оказались не менее эффективными, но менее токсичными. Режимы подготовки, включающие ТТО в немелоаблативной дозе (2 Гр), в настоящее время применяют при аллогенных трансплантациях. Для оценки влияния на исход аутологичной трансплантации режима кондиционирования выполнялось сравнение стандартного (мелфалан 200 мг/м²) и исследуемого протоколов. Последний включал этопозид (200 мг/м²/сут с –6-го до –4-го дня), тиотепа (60 мг/м²/сут с –5-го до –3-го дня) и мелфалан (60 мг/м²/сут с –4-го до –2-го дня). В обеих группах не наблюдалось смертности, связанной с трансплантацией. В группе больных, лечившихся мелфаланом, живы 60% пациентов, медиана наблюдения составила 41 мес., медиана общей выживаемости — 71 мес. В группе больных, получивших кондиционирование тремя препаратами, живы также 60% пациентов, медиана наблюдения составила 79 мес., медиана общей выживаемости не достигнута.¹⁵ Начаты исследования протоколов подготовки перед трансплантацией, содержащих мелфалан в сочетании с бортезомибом.

Представляет интерес исследование, которое включало 190 пациентов в возрасте 55–65 лет, рандомизированных для проведения высокодозной или стандартной терапии. Исследование формировалось специально для пациентов старшего возраста. Если медиана возраста в предыдущих исследованиях составляла 54–57 лет, то в этом исследова-

нии — 61 год. После 120 мес. наблюдения не было отмечено значительных различий в общей выживаемости, но имела тенденция к увеличению бессобытийной выживаемости в группе перенесших трансплантацию. Кроме того, в группе с включением в терапию трансплантации был значительно больше период хорошего качества жизни, для которого даже был изобретен термин «TWiSTTs» (time without symptoms or treatment toxicity) — время жизни без симптомов болезни и токсичности лечения. Авторы сделали вывод, что для пациентов пожилого возраста выбор между высокодозной и стандартной терапией должен делаться с учетом пожеланий больного. Например, ранняя трансплантация может быть предпочтительной, т. к. пациент в течение длительного времени сможет обходиться без лечения. В этом же исследовании, однако, было показано, что при ранней трансплантации и при использовании трансплантации в качестве терапии «спасения» общая выживаемость существенно не различается.¹⁶

В ряде исследований продемонстрировано, что прогрессирование болезни после индукционной терапии не исключает хорошего ответа на аутологичную трансплантацию.^{13,17,18} Например, в одном из них при сравнении результатов аутологичных трансплантаций, проведенных у имеющих прогрессирование ММ на фоне первичной индукционной терапии (50 пациентов) и у «химиочувствительных» больных (100 пациентов), было показано, что выживаемость без прогрессирования в течение года со времени трансплантации составила 70 и 83% соответственно.¹⁷ **Аутологичная трансплантация является наиболее эффективным лечением первично прогрессирующей миеломы по сравнению с химиотерапией «спасения» и с аллогенной трансплантацией.**^{19,20} Это нашло свое отражение в рекомендациях NCCN-2009.

Одной из существующих в настоящее время тактик лечения пациентов с впервые выявленной ММ является выполнение тандем-трансплантации.²¹ Термин **«тандем-трансплантация» означает выполнение запланированного второго курса высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией в течение 6 мес. после первого курса.** Изучение планируемой тандем-трансплантации было начато в группе рефрактерных больных¹¹ и продолжено у больных с впервые выявленной ММ. В одном из исследований пациентов с впервые установленным диагнозом ММ рандомизировали на проведение одной трансплантации (кондиционирование ВДМ + ТТО) или тандем-трансплантации (кондиционирование ВДМ и ВДМ + ТТО). Программу тандем-трансплантации удалось выполнить у 78% рандомизированных пациентов, медиана интервала между первым и вторым курсом ВДМ была равна 2,5 мес. Вероятность бессобытийного выживания в течение 7 лет составила 10% в группе с одной трансплантацией и 20% — в группе с тандем-трансплантацией.²² При анализе результатов выяснилось, что наибольший выигрыш от тандем-трансплантации имеют пациенты, не достигшие ПР или очень хорошего частичного ответа в течение 3 мес. после первой аутологичной трансплантации. Авторы полагают, что основное преимущество тандем-трансплантации — не увеличение количества ответивших на лечение больных, а удлинение продолжительности ответа.²³ Заключение о наилучшем эффекте от второй трансплантации у пациентов, не достигших ПР или почти полной ремиссии (ППР) после первой, подтверждается в другом исследовании при использовании высокодозных режимов, не включающих ТТО.²⁴ Однако другие четыре рандомизированных исследования, сравнивающие одну трансплантацию с тандемной, не выявили удлинения продолжительности жизни больных после тандемной трансплантации.^{25–28} На сегодняшний день выполнение тандем-

трансплантации не является стандартной рекомендацией, считается, что это целесообразный вариант лечения пациентов с частичной ремиссией (ЧР) или стабилизацией после 1-й аутологичной трансплантации. Отсутствие воспроизводимых результатов, полученных в рандомизированных исследованиях, по-видимому, требует дальнейшего наблюдения для подтверждения этого заключения.

В целом из анализа результатов указанных выше исследований можно сделать следующие выводы:

- у пациента, исходно получившего только стандартную первичную химиотерапию; первая аутологичная трансплантация проведена в рецидиве ММ, а в настоящее время вновь имеется прогрессирование;
- у пациента с ПР или ППР, достигнутой после аутологичной трансплантации, имеется прогрессирование.

Для полноценного анализа роли повторной трансплантации у этих категорий больных нет достаточных данных. Однако обзор результатов лечения такой популяции пациентов показывает, что у некоторых больных этой группы могут быть получены долговременные ПР или ЧР.²⁹

Стандартная индукционная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией не приводит к излечению опухоли, у пациентов, достигших ремиссии, всегда развивается рецидив. Неудача лечения заставляет постоянно искать и апробировать новые программы терапии.

Единственным излечивающим методом при ММ на настоящий момент оказалась **аллогенная трансплантация костного мозга**. Излечивающий эффект при аллогенной трансплантации обусловлен реакцией «трансплантат против опухоли», что подтверждается успешным применением переливаний лимфоцитов донора в случае посттрансплантационного рецидива.³⁰⁻³³ У пациентов, достигших молекулярной ремиссии после выполнения аллогенной трансплантации, риск рецидива крайне низок.³⁴

Аллогенная трансплантация может проводиться после миелоаблативной или немиелоаблативной подготовки. Использование аллогенной трансплантации после миелоаблативного кондиционирования сопряжено с высокой смертностью в связи с трансплантационными осложнениями, что привело к развитию практики аллогенных трансплантаций после немиелоаблативных режимов подготовки.^{30,35,36} При этом подходе сохраняется эффект «трансплантат против опухоли», но смертность, связанная с трансплантацией, существенно снижается.³⁷⁻³⁹ Одна из современных стратегий лечения ММ включает аутологичную трансплантацию с последующей (в течение ближайших 3 мес.) аллогенной трансплантацией после немиелоаблативного кондиционирования (ауто/алло-трансплантация). Такой метод лечения может быть предложен только очень немногим пациентам. Основные ограничения продиктованы отсутствием подходящего донора и строгим возрастным цензом.

Серьезная токсичность (смертность, связанная с трансплантацией, составляет 15–40%) — плата за реальную возможность излечения ММ.^{33,40} В обзоре 1999 г. выполнение аллогенной трансплантации при ММ не рекомендуется из-за высокой смертности, несмотря на излечение части больных.⁴¹ В других обзорах приводятся данные об увеличении смертности без улучшения выживаемости.^{29,42} Тем не менее имеются чрезвычайно интересные результаты, полученные в рандомизированном исследовании, сравнивающим аутологичную трансплантацию и обычную химиотерапию.¹⁴ При проектировании исследования в нем была предусмотрена еще одна линия: пациентам, имеющим HLA-идентичного донора, предполагалось выполнение аллогенной трансплантации. В группе из 36 больных, получивших аллогенную трансплантацию, смертность в течение 6 мес. составила

45%, и эта линия исследования была закрыта. Через 7 лет при подведении итогов лечения оказалось, что общая выживаемость в группах, получивших химиотерапию, аутологичную и аллогенную трансплантацию, идентична и составляет 39%. Причем, если кривые выживаемости первых двух групп имели тенденцию к продолжению снижения, то кривая в группе аллогенной трансплантации образовала плато на уровне 39%. Иными словами, эта часть пациентов оказалась кандидатами на долгожительство. Данный факт возобновил интерес к аллогенной трансплантации при ММ, особенно в связи с отсутствием излечений после единичной и tandem-аутологичной трансплантации.

В настоящее время накапливаются результаты, свидетельствующие о том, что использование ауто/алло-трансплантации приводит к выраженному противоопухолевому эффекту при ММ и предупреждает прогрессирование болезни более эффективно, чем tandem-трансплантация.

Рабочая группа EBMT в 2008 г. привела предварительные результаты лечения 356 больных ММ по программам, включавшим либо ВДМ (мелфалан 200 мг/м²), либо ауто/алло-трансплантацию от HLA-идентичного родственного донора (флудара по 30 мг/м² 3 раза + ТТО 2 Гр). При отсутствии значимых различий в смертности, связанной с трансплантацией (4 и 11%; $p = 0,05$), частота рецидива составила 48 и 43% соответственно, безрецидивная выживаемость — 46% в обеих группах. Общая выживаемость также существенно не различалась (70 и 67%), однако кривая общей выживаемости в группе ауто/алло-трансплантации после 3 лет наблюдения образовала плато на уровне 60%; в группе ВДМ плато не формируется. Результаты других исследований, представленных на EBMT, свидетельствуют о том, что использование аллогенной трансплантации после кондиционирования сниженной интенсивности приводит к выраженному противоопухолевому эффекту при ММ и предупреждает прогрессирование болезни более эффективно, чем аутологичная tandem-трансплантация.⁴³

Еще одно исследование, включившее 162 пациента с впервые выявленной ММ, подтвердило большую эффективность ауто/алло-трансплантации по сравнению с tandem-трансплантацией. Выбор лечения основывался на наличии или отсутствии HLA-идентичного родственного донора. Медиана наблюдения за группой составила 45 мес., медиана общей выживаемости была 54 мес. в группе с tandem-трансплантацией и 80 мес. — с ауто/алло-трансплантацией ($p = 0,01$).⁴⁴

В качестве донора для аллогенной трансплантации при ММ чаще всего используется HLA-идентичный родственник. При использовании в программе ауто/алло-трансплантации неродственного донора отмечено быстрое восстановление гемопоза, сравнимое по скорости с трансплантацией от родственника. Двухлетняя общая выживаемость составила при неродственной и родственной трансплантации 62 и 82% соответственно, выживаемость без прогрессирования — 55 и 20% соответственно.⁴⁵

Безусловный интерес представляют **прогностические факторы эффективности аллогенной трансплантации при ММ**. Еще в 1995 г. в исследовании, включившем 162 HLA-идентичных родственных трансплантации (7-летняя общая выживаемость 28%), было показано, что к факторам благоприятного прогноза относится небольшой объем опухолевой массы, наличие предтрансплантационного ответа на химиотерапию и проведение трансплантации после первой линии химиотерапии.⁴⁶ Позже при изучении прогностических факторов в анализ было включено 229 больных после ауто/алло-трансплантаций.⁴⁷ Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в течение 3 лет составила 41 и 21% соответственно. Низкая выживаемость ассоцииро-

валась с химиорезистентностью болезни и более чем одной предшествующей трансплантацией. Высокая выживаемость ассоциировалась с наличием реакции «трансплантат против хозяина», подчеркивая важность эффекта «трансплантат против опухоли». Авторы сделали заключение, что ауто/алло-трансплантация — полезный вид терапии, но у получивших многократное предшествующее лечение и пациентов с прогрессированием вряд ли будет иметь эффект.

Важность статуса ММ перед аллогенной трансплантацией продемонстрировало многоцентровое ретроспективное исследование, в которое было включено 219 больных в возрасте 27–66 лет (медиана 52 года), получивших трансплантацию от совместимых сиблингов (197 случаев) или неродственного донора (22 случая). На момент аллогенной трансплантации 37 (17%) больных находились в ПР или очень хорошей ЧР, 134 (61%) — в ЧР, у 48 пациентов была стабилизация (15 случаев) или рефрактерность к лечению (33 случая). Все больные непосредственно до аллогенной трансплантации получили как минимум одну аутологичную. Смертность, связанная с трансплантацией, составила 15%. Общая и выживаемость без прогрессирования в течение 3 лет составили 41 и 19% соответственно. Статус болезни перед аллогенной трансплантацией был чрезвычайно важен для общей выживаемости ($p = 0,0002$). При многофакторном анализе выявлено, что от предтрансплантационного статуса зависела как общая ($p = 0,005$), так и выживаемость без прогрессирования ($p = 0,004$).⁴⁸

В проспективном исследовании сравнение результатов лечения впервые выявленной ММ высокого риска (уровень β_2 -микроглобулина более 3 мг/дл или делеция длинного плеча хромосомы 13) с помощью тандем-трансплантации и ауто/алло-трансплантации не выявило существенных различий в общей и бессобытийной выживаемости.⁴⁹

Из приведенных в литературе сведений можно заключить, что аллогенная трансплантация используется как в программе первичной терапии, так и в качестве терапии «спасения». Поскольку общее число пациентов, получающих такое лечение, мало, не удивительно, что отсутствуют рандомизированные исследования, сравнивающие аутологичные и аллогенные трансплантации. Получены интересные данные об использовании тандем- или ауто/алло-трансплантации у больных ММ, первично рефрактерных к стандартной химиотерапии. Выживаемость 50 из 81 таких больных оказалась сходной с наблюдаемой у «химиочувствительных» пациентов, получавших аналогичную высокодозную терапию.⁵⁰ В качестве терапии «спасения» ауто/алло-трансплантация проводилась у 54 пациентов с леченным рецидивом или прогрессированием. Были получены обнадеживающие результаты: общая выживаемость к 552-му дню составила 78%, при этом частота общего ответа — 83%, частота ПР — 57%.³⁷

Таким образом, в настоящее время аллогенная трансплантация является одним из видов рекомендуемого лечения ММ в рамках клинических исследований. В первую очередь кандидатами на аллогенную трансплантацию являются пациенты, отвечающие на первичную терапию. Однако трансплантация может также выполняться и в случае первичного прогрессирования, и при прогрессировании после аутологичной трансплантации.

До получения большего количества данных и информации невозможно дать однозначных рекомендаций в отношении использования аллогенной трансплантации при ММ.

Суммируя все вышеизложенное, основные положения мы отразили в схеме, представленной на рис. 1.

По данным российского регистра, количество трансплантаций при ММ растет.⁵¹ Тем не менее в России не-

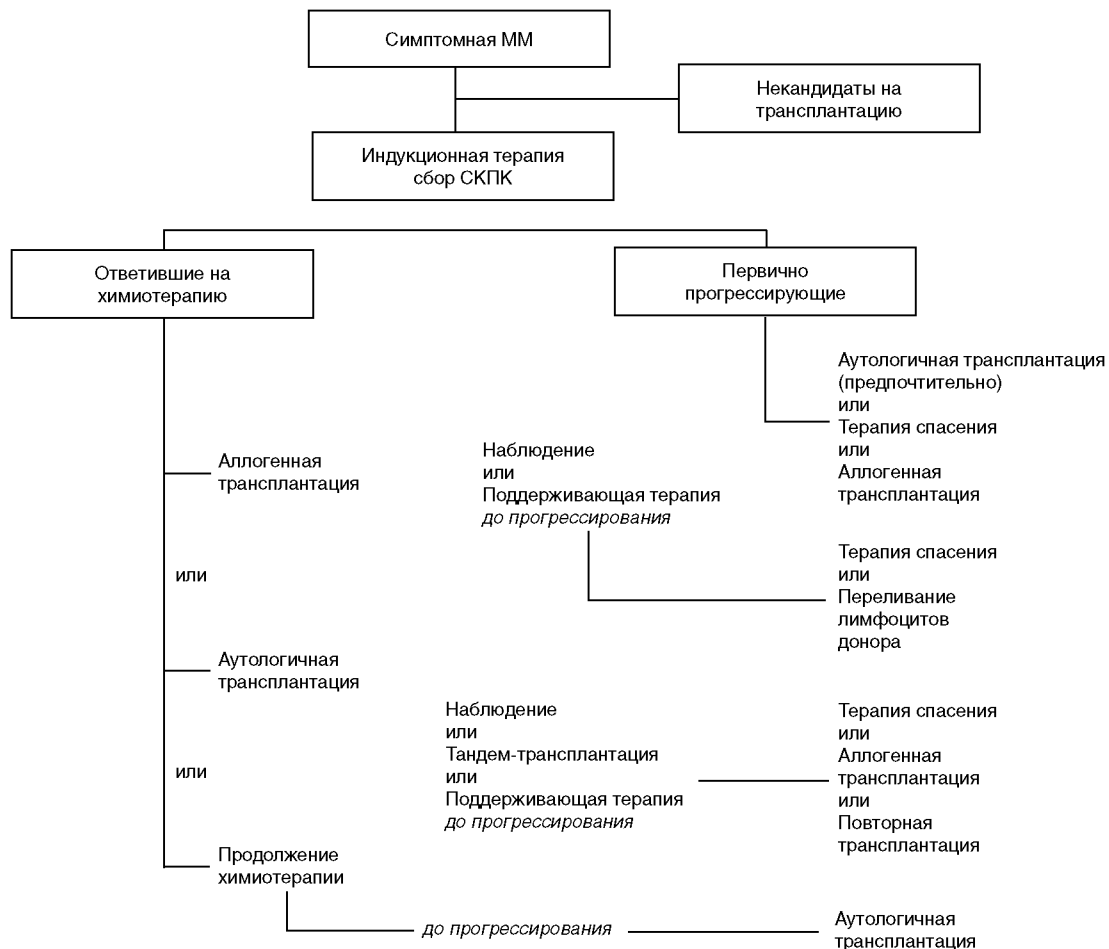


Рис. 1. Лечение пациентов с впервые выявленной ММ — кандидатов на трансплантацию

обходимость выполнения ВДМ в качестве этапа лечения впервые выявленной ММ поддерживают лишь немногие гематологи. В **российской литературе** представлены следующие **разнообразные позиции**. По мнению одних авторов, современная тактика лечения больных ММ представляет раннее использование ВДМ,⁵² в т. ч. при резистентной к лечению ММ,⁵³ а также у пациентов старшего возраста и с сопутствующей патологией.⁵⁴ В другой публикации целесообразным расценивается выполнение мобилизации и сбора СКПК с последующей тандем-трансплантацией только у пациентов с ПР или ЧР при уровне М-градиента менее 5 г/л.⁵⁵ Еще одной позицией является начало химиотерапии с программы VAD и заготовки СКПК только у соматически сохраненных больных до 65 лет в прогностически благоприятных случаях (данные цитогенетического анализа, уровень β_2 -микроглобулина и С-реактивного белка), которых не более 30–50%. После этого рекомендуется проводить стандартную химиотерапию до достижения стадии плато и только в случае прогрессирования переходить к ВДМ с трансплантацией.⁵⁶ Существует даже мнение, что «хотя некоторые рандомизированные исследования показали положительные результаты от высокодозной терапии у части химиочувствительных больных ММ, в целом этот метод лечения не приводит к излечению, но может значительно ухудшить качество их жизни». В последнем случае точка зрения автора (не трансплантолога) противоречит данным литературы¹⁶ и нашему опыту.

Таким образом, несмотря на большое количество рандомизированных исследований, благодаря которым ВДМ с последующим введением аутологичных ГСК вошли в программы лечения больных ММ, окончательная роль ТГСК в России остается предметом дискуссий. Далее мы излагаем свою концепцию и свой подход к лечению ММ.

Диагноз ММ поставлен. Кому из пациентов надо тут же планировать трансплантацию?

На самом деле, правильнее задать вопрос: кому *не* надо планировать трансплантацию сразу после верификации диагноза ММ?

Во-первых, это группа больных, которых вообще не следует начинать лечить. Пациенты с тлеющей (smoldering) миеломой и ММ I стадии не нуждаются в первичной индукционной терапии, т. к. болезнь у них длительное время (от нескольких месяцев до нескольких лет, медиана 26 мес.) может не прогрессировать. Такие пациенты нуждаются только в динамическом наблюдении с интервалом 3–6 мес.¹ Химиотерапия проводится только после констатации прогрессирования и появления симптомов болезни, т. е. при ММ II стадии.

Во-вторых, это пациенты с солитарной плазмоцитомой. Они также не нуждаются в системной индукционной химиотерапии и в дебюте болезни не являются кандидатами на трансплантацию. Показана только локальная лучевая терапия (очаговая доза — 40–50 Гр). Выживаемость в течение 5 лет превышает 70%.¹

И наконец, из группы кандидатов на трансплантацию исключаются больные старше 70 лет.

Все остальные пациенты с впервые выявленной ММ считаются кандидатами на плановую аутологичную ТГСК в течение первого года лечения ММ. Трансплантационный центр, где будет проводиться это лечение, может внести существенные коррекции в окончательный отбор больных.

С августа 2006 г. по ноябрь 2008 г. в нашем трансплантационном центре у 25 больных ММ было выполнено 27 курсов ВДМ с аутологичной трансплантацией СКПК. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Смертей, связанных с трансплантацией, не наблюдалось.

Таблица 1. Характеристика больных ММ, получивших аутологичную трансплантацию в ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Всего больных		25
Пол	Мужчины	15
	Женщины	10
Возраст	32–59 лет	Медиана 51 год
Тип иммуносекреции	IgG	12
	IgA	4
	Белок Бенс-Джонса	6
	Несекретирующая миелома	3
Стадия ММ в дебюте	IIA	6
	IIВ	1
	IIIA	13
	IIIB	5
	< 3,5 мг/л	16
Уровень β_2 -микроглобулина	3,5–5,5 мг/л	5
	> 5,5 мг/л	1
	Неизвестен	3
Цитогенетический прогноз*	Неблагоприятный	3

* Плохой прогноз при ММ ассоциируется с хромосомными аномалиями двух видов: del(13) и t(4;14).

На усмотрение трансплантационного центра при отборе кандидатов на трансплантацию остаются следующие аспекты.

- **Возрастной ценз.** Ряд исследований проведен в группе больных до 75 лет, возраст не всегда является критерием исключения, но доза мелфалана у пожилых больных может редуцироваться для снижения частоты и тяжести осложнений.⁵⁸ Однако на практике существуют ограничения по возрасту, разные в различных центрах. В нашем центре возрастной ценз при ММ для аутологичной трансплантации составляет 70 лет, для аллогенной — 60 лет. Но обычно возраст наших пациентов значительно меньше, это объясняется исключительно тем, что для проведения трансплантации направляются уже отобранные не трансплантологом пациенты.
- **Соматический статус и сопутствующая патология.** Все кандидаты на высокодозную химиотерапию должны иметь удовлетворительную функцию печени, почек, легких и сердца и статус по Карновскому более 70%. В нашем центре требования к кандидатам на трансплантацию следующие: фракция выброса левого желудочка 40% и более, клиренс креатинина 50 мл/мин и более, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду более 40%, уровень билирубина менее 1,5 мг/дл, допускается повышение активности аминотрансфераз не более чем в 2 раза по сравнению с нормой. При ММ пациенты с нарушением почечной функции могут не исключаться из программ высокодозной терапии, хотя следует учитывать, что почечные нарушения могут быть связаны с увеличением гематологической токсичности. Исключения могут делаться и при наличии другой патологии внутренних органов. Например, из 25 пациентов, получивших трансплантацию в ГУ РОНЦ, 14 имели сердечно-сосудистую, почечную или другую патологию, которая в ряде случаев явилась причиной коррекции программы высокодозной терапии. Так, у 2 больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин доза мелфалана была редуцирована с

Таблица 2. Особенности сопроводительной терапии у больных ММ

Костные поражения	Бисфосфонаты (памидронат, золендроновая кислота) Абсолютно показаны всем пациентам, имеющим любые костные поражения <ul style="list-style-type: none"> • Бисфосфонаты при тлеющей ММ или ММ I стадии используются в рамках клинических исследований. Пациентам должно проводиться обследование костной системы ежегодно • При лечении бисфосфонатами необходим мониторинг функции почек • Необходим мониторинг для выявления возможного остеонекроза челюсти
Лучевая терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Низкие дозы лучевой терапии (10–20 Гр) могут использоваться в качестве паллиативного лечения при неконтролируемом болевом костном синдроме, при угрозе перелома кости или компрессии спинного мозга • Должны использоваться ограниченные поля облучения, чтобы предотвратить повреждение гемопоэтических стволовых клеток и предотвратить влияние на возможности последующей терапии
Необходимость консультации ортопеда	Для предупреждения перелома и в случае состоявшегося перелома длинных костей или костной компрессии спинного мозга или нестабильности позвоночника
Обсуждение вертебропластики и кифопластики	При симптомных компрессионных переломах позвоночника
Гиперкальциемия	Гидратация/фуросемид, бисфосфонаты, стероиды и/или кальцитонин
Гипервязкость	При симптомах гипервязкости плазмаферез должен использоваться в качестве дополнительной терапии
Анемия	<ul style="list-style-type: none"> • В соответствии с рекомендациями по лечению анемии онкологических больных • Обсуждение вопроса назначения эритропоэтина
Инфекция	<ul style="list-style-type: none"> • В соответствии с рекомендациями по профилактике и лечению инфекционных осложнений у онкологических больных • В/в иммуноглобулин должен использоваться при повторных угрожающих жизни инфекциях • Обсуждение назначения вакцинации против пневмококка и вируса гриппа • Обсуждение профилактики против пневмоцистной и герпетической инфекции, противогрибковой — при курсах с высокими дозами дексаметазона • Обсуждение профилактики инфекции, вызванной вирусом герпес зостер при курсах с бортезомибом
Признаки нарушения функции почек	<ul style="list-style-type: none"> • Трансплантация не противопоказана • Гидратация для предотвращения почечной недостаточности • Исключение нестероидных противовоспалительных препаратов • Исключение внутривенного контраста • Возможно, плазмаферез Мониторирование почечной функции при длительном использовании бисфосфонатов
Коагуляция/тромбозы	Рекомендован профилактический прием антикоагулянтов при лечении сочетанием дексаметазона с талидамидом и леналидомидом

200 до 120 мг/м². Выбор режима мобилизации СКПК (в стабильной фазе гемопоэза или после введения циклофосфана в той или иной дозе) также зависел от индивидуальных характеристик пациента.

- **Форма и прогноз ММ.** Решение о выполнении трансплантации при отдельных формах ММ (плазмобластный лейкоз, несекретирующая или низкосекретирующая ММ, ММ плохого прогноза и т. п.) также остается на усмотрение конкретных трансплантационных центров, практика которых может существенно различаться. В трансплантационном центре ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина не проводится отбора кандидатов на трансплантацию в зависимости от типа иммуносекретции, стадии болезни и прогноза ММ в дебюте заболевания.
- **Ответ ММ на индукционную терапию.** Как уже отмечалось выше, отдельные центры у пациентов без достаточного ответа на первичную терапию (ПР, ЧР) не проводят даже заготовку ГСК. В нашем трансплантационном центре не проводится селекции кандидатов на трансплантацию в зависимости от ответа на индукционную терапию. Так, из 25 пациентов, получивших ВДМ с аутологичной трансплантацией, ответ на первичную индукцию продемонстрировал 21 больной, четверо получили трансплантацию в фазе активного прогрессирования ММ.
- **Вариант трансплантации.** Вариант трансплантации (единичная аутологичная трансплантация, тандем-трансплантация, аллогенная трансплантация) зависит от конкретной клинической ситуации, а также от принятой в конкретном трансплантационном центре практики и/или текущего протокола лечения. В России пока не проводятся исследования роли аллогенных трансплантаций при ММ, отдельные немногочисленные попытки не были успешны. Из 25 пациентов нашего центра у троих имеется HLA-идентичный родственник донор, им всем предложена аллогенная трансплантация, на которую мы склонны пойти в случае их согласия.

Чем раньше пациент будет консультирован трансплантологом, тем адекватнее будет выбор программы его лечения (в т. ч. и индукционной химиотерапии).

Пациенты с активной (наличие симптомов) ММ II–III стадии обычно получают первичную индукционную химиотерапию, выбор которой прежде всего зависит от перспективы выполнения ТГСК у конкретного больного.

У пациентов, которым планируется проведение трансплантации, должны быть исключены схемы терапии, содержащие препараты, токсичные для стволовых клеток и способные повредить их резерв, такие как нитрозомочевина или алкилирующие агенты (особенно мелфалан!). Поэтому одним из первых шагов в работе является оценка больного ММ в продвинутой стадии как возможного кандидата на трансплантацию. Чтобы пациент сохранил свой статус кандидата на трансплантацию, чрезвычайно важно при проведении первичной индукционной терапии назначать адекватное сопроводительное лечение. Костные поражения (имеющиеся у 80 % больных ММ), дефекты функции почек (до 33 % больных) и другие осложнения (гиперкальциемия, гипервязкость, нарушения свертывания/тромбозы, инфекции) должны лечиться соответствующим образом. Болевой синдром должен быть купирован, включая применение опиатов. Особенности сопроводительной терапии у больных ММ в соответствии с NCCN-2009 представлены в табл. 2.

Индукционная химиотерапия у больных ММ II–III стадии

Поскольку индукционная терапия проводится еще до поступления пациента в трансплантационный центр, выбор режима индукции остается на усмотрение гематолога, наблюдающего больного. Оптимальным является совместное обсуждение схемы первичной индукции гематологом и трансплантологом (очная или заочная консультация).

В мире выполняются многочисленные исследования для выявления схем первичной индукционной терапии, увеличивающих частоту ПР в группах пациентов, являющихся кандидатами на трансплантацию, и для не кандидатов.

Результаты последних исследований показывают, что широко используемый VAD больше не может быть реко-

мендован в качестве индукционной терапии у кандидатов на трансплантацию. Вместо него целесообразно применять режим DVD (липосомный доксорубин/винкристин/дексаметазон), который, будучи столь же эффективным, обладает значительно меньшей токсичностью и меньшей потребностью в сопроводительной терапии.⁵⁹

Стандартной индукционной терапией ММ перед трансплантацией остается монотерапия дексаметазоном. Однако в последнее время дексаметазон сочетают с талидомидом. В рандомизированном исследовании, включившем 207 пациентов с впервые выявленной ММ, частота ответа на режим талидомид-дексаметазон была значительно выше по сравнению с монотерапией дексаметазоном (63 vs 41 % соответственно).⁶⁰ Сборы СКПК для последующей трансплантации были успешными в обеих группах. Однако использование талидомида сопровождалось выраженной токсичностью. Частым осложнением были тромбозы глубоких вен, что стало причиной обязательного профилактического применения антикоагулянтов при назначении схемы талидомид-дексаметазон. К другим побочным эффектам талидомида относились сыпь, нейропатия и брадикардия. Использование талидомида требует индивидуального согласия пациента и допустимо только после взвешенного анализа «польза-риск»: более высокая частота противоопухолевого эффекта должна быть сопоставлена с риском возможного увеличения частоты клинически значимых осложнений. В качестве одного из возможных вариантов лечения больных с небольшой опухолевой массой может рассматриваться монотерапия дексаметазоном с добавлением к нему талидомида лишь в случае отсутствия ответа на лечение после первых 1–2 мес. монотерапии.

Сочетание нового препарата — леналидомида с дексаметазоном, хорошо зарекомендовавшее себя при лечении рецидивов и рефрактерной ММ, было также изучено в качестве индукционной терапии. У 34 больных с впервые выявленной ММ частота ответа была очень высокой — 91 % (в т. ч. 6 % ПР, 32 % ППР и очень хорошая ЧР). Аналогично талидомиду режим также требует профилактического назначения антикоагулянтов.⁶¹ Применение схемы леналидомид-дексаметазон позволяло в дальнейшем успешно провести мобилизацию и сбор СКПК. Однако, по последним данным,^{62,63} длительная терапия леналидомидом ухудшает качество сбора клеток CD34+, поэтому в случае включения леналидомида в индукцию рекомендуется проводить более раннюю мобилизацию СКПК (до 3–4 мес. от начала лечения).

В настоящее время проводится рандомизированное исследование возможности использования у пациентов с впервые выявленной ММ комбинации низких доз дексаметазона с леналидомидом.⁶⁴ Предварительные результаты показали более высокую общую выживаемость в течение года у пациентов, получающих низкие дозы дексаметазона с леналидомидом по сравнению с высокими дозами дексаметазона с леналидомидом (96,5 vs 86 %). Общая выживаемость в течение 18 мес. составила 91 и 80 % соответственно. Необходимо дождаться анализа окончательных результатов данного исследования, прежде чем рекомендовать использование низких доз дексаметазона в комбинации с леналидомидом для индукционной терапии кандидатов на трансплантацию. Однако этот режим может быть рекомендован для не кандидатов на трансплантацию.

Бортезомиб — еще одно относительно новое лечебное средство — первый в своем классе ингибитор протеасом, который не только непосредственно воздействует на миеломные клетки, но и влияет на взаимодействие между клетками опухоли и костномозговым микроокружением. Рациональным представляется его комбинация с дексаметазоном. В многоцентровом рандомизированном исследова-

нии, включившем 482 пациента с впервые выявленной ММ, сравнивались курсы бортезомиб-дексаметазон и VAD в качестве первичной индукционной терапии для кандидатов на трансплантацию. Частота ПР составила 21 и 8 % соответственно.⁶⁵ После выполнения аутологичной трансплантации (404 пациента) частота достижения ПР возросла до 41 и 29 % соответственно. В другом аналогичном исследовании проводилось сравнение эффективности индукционных курсов бортезомиб-талидомид-дексаметазон и талидомид-дексаметазон перед последующей трансплантацией. При промежуточном анализе результатов лечения 256 больных частота ПР составила 36 и 9 % соответственно, а после трансплантации количество ПР в группах увеличилось до 57 и 28 % соответственно. Высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с впервые выявленной миеломой показал режим леналидомид-бортезомиб-дексаметазон, который может быть рекомендован в качестве индукционной терапии у кандидатов на трансплантацию. В настоящее время разработаны и другие новые индукционные режимы, находящиеся пока в стадии исследования, например PAD (бортезомиб-дексаметазон-доксорубин). Полный и почти полный эффект были получены при таком лечении в 95 % случаев (89 % при использовании PAD в низких дозах). Отмечено, что лечение бортезомибом сопровождается увеличением частоты инфекции herpes zoster, для профилактики которой рекомендуется ацикловир.⁶⁶

Основные принципы индукционной терапии для кандидатов на трансплантацию

- Схемы индукционной терапии у кандидатов на трансплантацию не должны содержать мелфалана
- Возможные схемы индукционной терапии (с уровнем доказательности по NCCN):
 - Монотерапия дексаметазоном — 2A
 - Талидомид-дексаметазон — 2A
 - DVD — 2A
 - Леналидомид-дексаметазон — 2B
 - Бортезомиб-дексаметазон — 2B
 - Бортезомиб-дексаметазон-талидомид — 2B
 - Бортезомиб-дексаметазон-леналидомид — 2B
 - PAD — 2B
- VAD к использованию не рекомендован
- При del(13) — индукция должна включать бортезомиб

В российской практике по разным причинам эти правила часто не соблюдаются, что приводит к неадекватному выбору режима индукционной терапии, а также позднему (более 1 года от начала лечения) выполнению трансплантации. Опыт нашего трансплантационного центра отражен в табл. 3. Мелфалан в режимах индукции использовался у 24 % больных.

Таблица 3. Терапия ММ, предшествовавшая направлению больного в трансплантационный центр

Всего больных		25
Индукционная терапия	VAD/VID*	19
	С включением мелфалана	6
	С включением велкейда	7
Время выполнения ВДМ	В 1-й год от начала химиотерапии	20
	Более 1 года от начала химиотерапии	5
Интервал от начала лечения до трансплантации	6–41 мес.	
	Медиана 10 мес.	

* VID (винкристин, идарубин, дексаметазон) — не требует круглосуточных инфузий.

Ведение пациентов после индукционной терапии

После первичной индукционной терапии (независимо от ее эффекта) кандидаты на трансплантацию подвергаются процедуре сбора стволовых клеток.

Сбор СКПК у больных с впервые выявленной ММ

- Сбор СКПК показан всем больным ММ, способным перенести аутологичную трансплантацию, в т. ч. не отвечающим на индукционное лечение (первичное прогрессирование).
- СКПК заготавливается в количестве, достаточном для проведения 2 трансплантаций.
- Режим мобилизации и сбора СКПК определяется статусом больного.
- Сбор СКПК возможен в стабильной фазе и после использования циклофосфана.
- Доза циклофосфана — 4–7 г/м².

По возможности заготавливается количество СКПК, достаточное для проведения двух трансплантаций (для выполнения тандем-трансплантации либо для планирования второй трансплантации в качестве терапии «спасения»).

Наиболее эффективным режимом мобилизации СКПК являются высокие дозы циклофосфана (4–7 г/м²) с последующей стимуляцией гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). В ряде случаев терапия циклофосфаном позволяет преодолеть первичную рефрактерность ММ.

По опыту нашего центра, у абсолютного большинства (85%) больных, не имеющих в анамнезе терапии с включением мелфалана, удалось собрать количество СКПК, достаточное для двух трансплантаций. Из 6 пациентов, получивших в прошлом терапию мелфаланом, у 4 было получено ГСК только для одной трансплантации, причем у одного из них потребовалась дополнительная серия лейкоферезов. При этом количество лейкоферезов в 1-й серии сбора СКПК в группе с мелфаланом в анамнезе было значительно больше, чем без мелфалана, медиана составила 4 против 2 процедур. Эффективность заготовки СКПК при различных режимах мобилизации представлена в табл. 4.

После заготовки ГСК оценивают проведенное лечение. Для оценки эффекта лечения ММ используют две системы критериев: EBMT и IWGM (International Working Group Myeloma). Чаще в клинической практике используются критерии EBMT, критерии IWGM разработаны недавно, и пока им трудно дать объективную оценку. При несекретирующей миеломе (около 3% больных), когда не удается выявить парапротеин в крови или моче, для установления диагноза и оценки эффективности лечения проводится исследование свободных легких цепей в сыворотке крови (FLCs — free light chains).

В период после индукционной терапии и заготовки СКПК пациентам до 60 лет, у которых получен ответ на индукцию и/или введение циклофосфана и имеющим сиблингов, необходимо выполнить HLA-типирование. Наличие HLA-идентичного родственного донора открывает еще одну воз-

можность для дальнейшего лечения этой немногочисленной группы пациентов, а именно выполнение аллогенной трансплантации. В случае первичного прогрессирования ММ выполняется аутологичная трансплантация, HLA-типирование можно проводить позже.

Этап трансплантации

Первая аутологичная трансплантация проводится всем пациентам, у которых успешно завершён сбор СКПК.

Основные принципы выполнения трансплантации у пациентов с впервые выявленной ММ

- На решение о выполнении 1-й аутологичной трансплантации не влияет эффективность индукционной терапии.
- Режим подготовки к 1-й аутологичной трансплантации — ВДМ 200 мг/м².
- 1-я аутологичная трансплантация должна быть проведена в течение года от начала лечения ММ.
- Оценка эффекта от 1-й аутологичной трансплантации проводится через 1,5 мес. от момента ее выполнения.
- Ответившим на лечение пациентам до 60 лет, имеющим HLA-идентичного сиблинга, предлагается аллогенная трансплантация после немиелоаблативного кондиционирования в течение 3 мес. после 1-й аутологичной трансплантации (ауто/алло-трансплантация).
- Основания для отказа от аллогенной трансплантации у больного, имеющего HLA-идентичного донора, — решение трансплантационного центра и/или больного.
- У пациентов, которым не планируется аллогенная трансплантация, но имеющих достаточное для 2-й аутологичной трансплантации количество криоконсервированных ГСК, должен быть решен вопрос о необходимости ее выполнения.
- При решении вопроса о 2-й аутологичной трансплантации принимается во внимание:
 - степень ответа болезни на проведенное лечение (по сравнению с дебютом);
 - эффективность 1-й аутологичной трансплантации.
- При достижении ПР/ППР показано только наблюдение.
- При достижении ЧР и стабилизации вопрос о 2-й аутологичной трансплантации решается следующим образом:
 - если терапевтический эффект после 1-й аутологичной трансплантации не нарастал, проводится 2-я трансплантация после смены режима кондиционирования (например, добавление к ВДМ бортезомиба);
 - если терапевтический эффект после 1-й аутологичной трансплантации увеличился, хотя не достиг ППР, проводится 2-я трансплантация с тем же режимом кондиционирования.

Из наших 25 пациентов, получивших ВДМ с аутологичной трансплантацией, какой-либо ответ на индукционную терапию продемонстрировал 21 больной: ПР/ППР — 3, ЧР — 15, менее ЧР — 3. Еще 4 больных получили трансплантацию в фазе активного прогрессирования ММ. После ВДМ из группы «отвечающих» пациентов ПР достигли 8 (38%) больных, у 13 — констатирована ЧР. Из 4 больных с первичным прогрессированием у одно-

Таблица 4. Собственный опыт заготовки СКПК для трансплантации

Режим мобилизации СКПК	Число серий сборов	Собрано на 2 трансплантации	На 1 трансплантацию	Необходимость в повторной серии сборов
Циклофосфан 6–7 г/м ² + Г-КСФ	13	12	1	—
Циклофосфан 4 г/м ² + Г-КСФ	8	5	3	—
Г-КСФ 10–24 мкг/кг/сут	5	—	4	1
Всего...	26	17	7	1

Таблица 5. Ответы на индукционную и высокодозную терапию

Фаза ММ перед 1-й трансплантацией	Ответ									
	ПР/ППР	ЧР			Пт*		Тандем	Наблюдение	Прогрессирование	
Число больных	3	15						3	4	
Эффект после 1-й трансплантации	ПР	ПР	ЧР				ЧР	ПР	ЧР	Стабилизация
Число больных	3	5	10				3	1	2	1
Лечебная тактика	Наблюдение			Пт*		Тандем	Наблюдение		Пт*	
Фаза ММ	ПР	ПР	ЧР	ЧР	ЧР		ЧР	ПР	ЧР	Стабилизация
Число больных	3	5	7	1	2		3	1	2	1
Прогрессирование после 1-й трансплантации										
Число больных (время)	—	—	1 (21 мес.)	—	1 (18 мес.)		2 (6 и 8 мес.)	—	—	—

*Пт — поддерживающая терапия.

го получена ПР, у двух — ЧР, у одного — стабилизации опухолевого процесса. Больному со стабилизацией ММ (не было СКПК для 2-й трансплантации) в дальнейшем проводилась терапия с использованием бортезомиба, которая не улучшила противоопухолевый ответ. В настоящее время он жив, находится в состоянии стабилизации (31 мес.+).

Тандем-трансплантации были выполнены только в двух случаях, а именно, у больных, имевших ЧР после первичной индукции и сохранивших ее после первой трансплантации. Оба пациента в настоящее время живы (20+ и 29 мес.+), один находится на поддерживающей терапии талидомидом, у другого возникло прогрессирование ММ через 18 мес. по-

сле трансплантации, в настоящее время получает терапию «спасения».

Остальным пациентам, у которых было собрано количество клеток, достаточное для трансплантаций, планируется повторная аутологичная трансплантация при прогрессировании ММ. Исключение составляют 3 больных, имеющих HLA-идентичного родственного донора, им планируется проведение ауто/алло-трансплантации.

Результаты лечения наших пациентов с использованием аутологичных трансплантацией представлены в табл. 5 и на рис. 2 и 3. Общая выживаемость в течение 2 лет составила 95%.

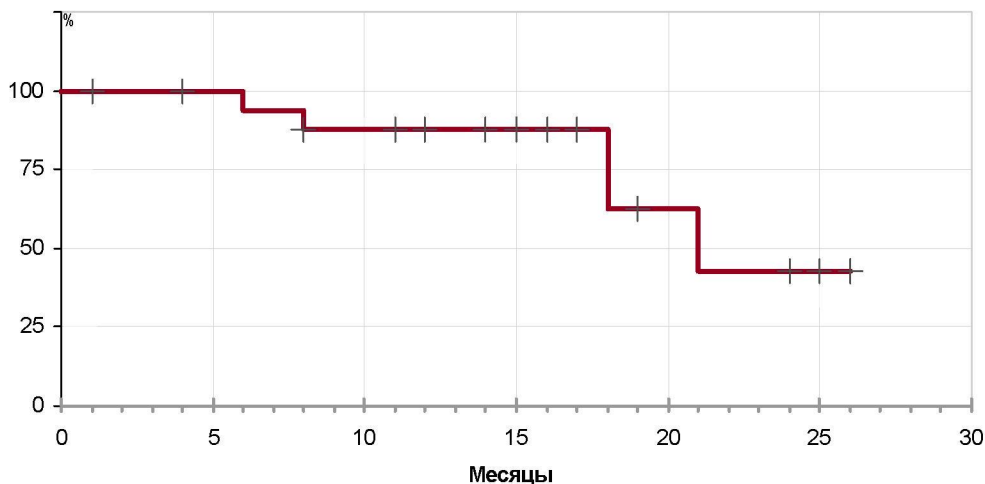


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования после 1-й аутологичной трансплантации (25 больных). Медиана наблюдения за группой — 12 мес. (1–27 мес.)

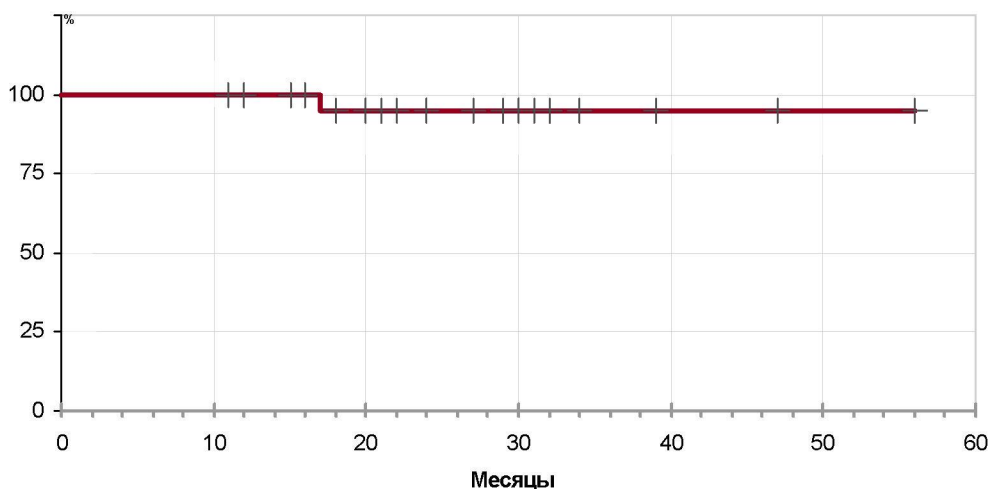


Рис. 3. Общая выживаемость 25 больных ММ, леченных с использованием ВДМ с аутологичной трансплантацией. Медиана наблюдения за группой — 22 мес. (11–56 мес.)

fractory multiple myeloma: final results in 81 patients. *BMT* 2008; 41(Suppl. 1): O374, S63–64.

51. Менделеева Л. П., Савченко В. Г., Любимова Л. С. и др. Трансплантация гемопоэтических клеток в Российской Федерации (отчет Межрегионального регистра за 1996–2006 гг.). *Гематол. и трансфузиол.* 2007; 6: 31–5.

52. Вотякова О. М., Демина Е. А. Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой. — М., 2007. — С. 866–7.

53. Лисуков И. А. Иммунологические аспекты множественной миеломы: Патогенез, клиника, лечение. — Новосибирск: Наука, 2003. — С. 87–111.

54. Мелкова К. Н., Обухова Е. Е., Баранов А. Е. Лечение множественной миеломы у пациентов в возрасте 50–70 лет. *Клин. геронтол.* 2002.; 8(1): 43–51.

55. Менделеева Л. П., Покровская О. С. Программное лечение лейкозов / Под ред. В. Г. Савченко. — М., 2008. — С. 382–3.

56. Андреева Н. Е., Балакирева Т. В. Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. Т. 2. — М., 2003. — С. 170–1.

57. Сидорович Г. И. *Гематология* / Под ред. О. А. Рукавицына. — СПб., 2007. — С. 466.

58. Blume K. G. et al. (eds.) *Thomas Hematopoietic cell transplantation*. 3rd ed., 2004.

59. Rijnk R. M., Gregory S. A., Mohrbacher A., Hussein M. A. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. *Cancer* 2006; 106(4): 848–58.

60. Rajkumar S. V., Blood E., Vesole D. et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 431–6.

61. Palumbo A., Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A. et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 414–23.

62. Paripati H., Stewart A. K., Cabou S. et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1282–4.

63. Mazumder A., Kaufman J., Niesvizky R. et al. Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. *Leukemia* 2008; 22: 1280–1.

64. Rajkumar S. V., Jacobus S., Callander N. et al. Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2007; 110: 31a.

65. Harousseau J. L., Mathiot C., Attal M. et al. Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): Updated data from IFM 2005/01 trial abstract. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(15S): 8505.

66. Mateos M. V., Hernandez J. M., Hernandez M. T. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006; 108: 2165–72.

