

# АЛГОРИТМИ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МНОЖИННУ МІЕЛОМУ

**О. С. Бондарук, О. І. Москалець**

*Всеукраїнський центр радіохірургії (із застосуванням ПЕТ-технологій) клінічної лікарні «Феофанія», Київ*

**Резюме.** Незважаючи на досить значне поширення захворюваності на множинну мієлому, досить часто онкологи забувають про цю патологію, тому багатьом пацієнтам ставлять діагноз метастази анонімно-го раку. Основні клінічні прояви множинної мієломи пов'язані з утворенням літичних вогнищ. Ураження кісток призводить до патологічних переломів, компресії спинного мозку, гіперкальциємії та больовому синдрому. Це найчастіші причини проблем зі здоров'ям та смерті цієї групи хворих. Більшості пацієнтів необхідно призначити хіміотерапію, бісфосфонати, променеву терапію, хірургічне втручання та анальгетики, однак, питання про оптимальну послідовність та комбінації лікувальних впливів залишається відкритим. Мета цієї статті представити алгоритми обстеження та лікування хворих на множинну мієлому, розроблені з урахуванням даних літератури.

**Ключові слова:** множинна мієлома, діагностика, лікування.

## АЛГОРИТМЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

**О. С. Бондарук, А. И. Москалец**

**Резюме.** Несмотря на достаточно широкое распространение заболеваемости множественной миеломой, довольно часто онкологи забывают об этой патологии, поэтому многим пациентам ставится диагноз метастазы анонимного рака. Основные клинические проявления множественной миеломы связаны с образованием литических очагов. Поражение костей приводит к патологическим переломам, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии и больовому синдрому. Это наиболее частые причины проблем со здоровьем и смерти этой группы пациентов. Чаще всего пациентам необходимо назначать химиотерапию, бисфосфонаты, лучевую терапию, хирургическое вмешательство и анальгетики, однако, вопрос об оптимальной последовательности и комбинации лечебных воздействий остается открытым. Цель данной статьи представить алгоритмы обследования и лечения больных множественной миеломой, базирующиеся на данных литературы.

**Ключевые слова:** множественная миелома, диагностика, лечение.

## TREATMENT AND DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR MULTIPLY MYELOMA

**O. S. Bondarouk, A. I. Moskalets**

**Summary.** In spite of widespread cases of different types of myeloma a lot of oncologists forget about this disease, so many patients diagnoses metastases of cancer of unknown primary. The major clinical manifestation of multiple myeloma is related to the osteolytic bone destruction. The bone disease can lead to pathologic fractures, spinal cord compression, hypercalcemia, and pain. It is also a major cause of morbidity and mortality in these patients. These patients frequently require chemotherapy, bisphosphonates, radiation therapy, surgery and analgesic medications but the best combinations and consecution are controversial. The goal of our article to present treatment and diagnostic algorithm for myeloma based on literature review.

**Key words:** multiply myeloma, diagnostic, treatment.

*Адреса для листування:*

*Бондарук Ольга Сергіївна*

*КЛ «Феофанія»*

*03680, м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 21*

*E-mail: seagull1506@gmail.com*

Множинна мієлома (ММ) або мієломна хвороба (МХ) відноситься до патології В-клітинного ряду лімфоцитів, яка спочатку була описана клінічно, але в подальшому були проведені значні її дослідження на молекулярному рівні. На теперішній час з'ясовані генетичні та цитогенетичні зміни, характерні для ММ, але їй досі залишається незрозумілим, що саме є стимулятором появи цих порушень у диференційованих В-лімфоцитах. Питання про те, чи виявлені молекулярно-генетичні зміни при більшості форм ММ і є причиною її розвитку, чи їх існування є проявом захворювання, залишається відкритим [14].

Основні клінічні прояви ММ пов'язані з утворенням літичних кісткових вогнищ, але досить часто не знайшовши первинного вогнища в легенях, молочній або передміхуровій залозі, пацієнтам ставлять діагноз метастазів анонімно-го раку у кістки. Як правило, при ретельному обстеженні хворих, направлених з таким діагнозом, приблизно у третини діагностується мієломна хвороба. Іншою проблемою є недостатній рівень обстеження хворих з діагнозом «плазмоцитома», встановленим за даними морфологічного дослідження матеріалу, отриманого при видаленні м'якотканного компоненту пухлини.

У перелік обов'язкових обстежень при виявленні літичних вогнищ у кістках мають бути включені:

- Маммографія
- Трансректальне УЗД передміхурової залози та визначення рівня PSA
- Рентгенографія/комп'ютерна томографія легенів
- Рентгенографія плоских кісток
- Остеосцинтиграфія
- Визначення вмісту білка та білкових фракцій сироватки крові
- Кількісне визначення імуноглобулінів
- Визначення рівня білка Бен-Джонса та С-реактивного білка
- Рівень лактатдегідрогенази сироватки крові
- Визначення  $\beta_2$ -мікроглобуліну
- Аспіраційна біопсія та трепанбіопсія кісткового мозку з цитологічним, морфологічним, цитогенетичним, імунофенотипічним дослідженням матеріалу.

**Система діагностичних критеріїв** для ММ включає наступні ознаки:

**Великі критерії**

Наявність плазмочитів у біоптаті тканини

Кількість плазмочитів у кістковому мозку становить понад 50 %

Моноклональний білок у сироватці крові:

> 35 г/л (3500 мг %) IgG

> 20 г/л (2000 мг %) IgA

≥ 1,0 г/24 год легкі ланцюги в сечі

**Малі критерії**

Кількість плазмочитів у кістковому мозку становить понад 10 – 30 %

Моноклональний білок у сироватці крові визначається у меншій кількості, ніж при великих критеріях

IgG < 600 мг%, IgA < 100 мг%, IgM < 50 мг%,

Наявність вогнищ остеолізу у кістках

**Підтвердження діагнозу:**

1 критерій великий+1 критерій малий

або

малі критерії за умови обов'язкової наявності перших двох малих критеріїв.

У зв'язку з впровадженням в клінічну практику нових діагностичних методів дослідження в даний час запропонована нова система визначення стадії множинної мієломи за даними магнітно-резонансної томографії та позитронно-емісійної томографії з 18-фтордезоксіглюкозою (Durie / Salmon PLUS система стадіювання), при якій враховується кількість вогнищ ураження за даними зазначених обстежень, а також рівень кальцію та креатиніну в сироватці крові [24].

Таким чином, з урахуванням особливостей клінічних проявів ММ, оптимальний діагностичний алгоритм захворювання наведений на рисунку 1 [24].

Незважаючи на те, що ММ була вперше описана ще у середині 40-х років XIX сторіччя, більш-менш ефективні препарати для терапії пацієнтів з

ММ з'явилися лише у в 1958 р. з появою сарколізину. Трохи пізніше був синтезований його дериват — мелфалан. В 1962 р. Daniel Bergsagel описав перші випадки успішного лікування хворих на ММ при застосуванні цього препарату, а в 1969 р. Raymond Alexanian показав, що комбінація мелфалану з преднізолоном є більш ефективною, ніж монотерапія мелфаланом. Тож багато років комбінація мелфалану з преднізолоном залишалася стандартним лікуванням для хворих з первинною ММ. Однак, внаслідок розвитку резистентності до такої терапії, середня тривалість життя хворих не перевищувала 3 – 4 років [24].

Застосування інших цитостатичних препаратів, таких як вінкристин, ломустин, кармустин, циклофосфамід, доксорубіцин, лише незначною мірою збільшує показники виживаності хворих. Для більшості пацієнтів старших 70 років основним методом лікування залишається традиційна хіміотерапія із використанням мелфалану та преднізолону в стандартних дозових режимах, що забезпечує рівень відповіді на лікування близько 50 – 60 %. Заключення, зроблене при проведенні великого мета-аналізу даних 27 рандомізованих досліджень, продемонструвало відсутність різниці в показниках виживаності при порівнянні ефективності поліхіміотерапії та комбінації мелфалану та преднізолону [26]. Високодозові режими цитостатичної терапії (в тому числі й мелфаланом) з трансплантацією кісткового мозку не призвели до принципового покращання результатів лікування [24].

Групою дослідників [25] було показано, що збільшення густини мережі мікросудин у хворих на ММ корелює зі зменшенням тривалості періоду безрецидивної виживаності. Ця робота ініціювала вичення можливостей антиангіогенної терапії при ММ. Для лікування хворих з її резис-



Рис. 1. Діагностичний алгоритм виявлення множинної мієломи.

\* Нажаль, встановлення діагнозу моноклональної гамопатії на теперішній час в Україні є досить проблематичним

тентними формами застосовують талідомід та його похідні у якості антиангіогенного фактору, який зменшує адгезію пухлинних клітин у кістковому мозку та секрецію ними таких цитокінів, як IL-6, TNF- $\alpha$  B0 VEGF [37]. Крім того, талідомід має властивість підвищувати чутливість клітин ММ до дексаметазону. До речі, в клінічній практиці комбінація талідоміду з дексаметазоном є більш ефективною, ніж кожний з препаратів окремо [9, 27, 28]. Талідомід був майже єдиним препаратом протягом 30 років, який демонстрував значну протипухлинну активність у хворих з резистентними формами ММ та її рецидивами [36]. При цьому повної ремісії було досягнуто у 12 % хворих, часткової — у 75 %, в окремих групах також спостерігали збільшення рівня безрецидивної виживаності [8].

ММ є хворобою людей похилого віку: загалом, тільки 35 % молодше 65 років на час встановлення діагнозу, в той час як інші дві третини — старше [1]. Вік є незалежним прогностичним фактором перебігу ММ [21] та, що важливо, залишається одним з основних критеріїв оцінки, чи зможе хворий перенести високодозову хіміотерапію (ВДХ) з аутологічною трансплантацією створових гемопоетичних клітин (АТСГК). Протягом останнього десятиріччя показник виживаності хворих з первинною ММ, особливо хворих молодших 60 років, значно збільшився [4]. Значне поширення АТСГК, введення в клінічну практику нових препаратів, в першу чергу, бортезоміба та імуномодуляторів талідоміда та леналідоміда суттєво покращили ефективність терапії ММ та прогнозу для хворих [6]. За звичай хворі молодші 65 років та без тяжкої супутньої патології є кандидатами для проведення трансплантації, хворі старшого віку або за наявності супутньої патології потребують більш «м'якого» лікування [12].

Протягом більше 40 років комбінація мелфалан-преднізолон (МП) була стандартом лікування хворих на ММ, які не є кандидатами для трансплантації. За даними мета-аналізу результатів 27 рандомізованих досліджень, присвячених порівнянню ефективності МП з різними комбінаціями цитостатиків, комбіновані схеми дають більш високий рівень відповіді (60,0 % порівняно з 53,2 % при застосуванні МП,  $p < 0,0001$ ), однак рівень загальної виживаності залишається однаковим (загалом не перевищуючи 3 років), однак режим МП краще переноситься хворими [26].

Введення в практику таких нових препаратів як імуномодулюючі препарати талідомід і леналідомід, та перший представник класу інгібіторів протеасом бортезоміб призвели к значним зрушень в лікуванні хворих на ММ [19]. Комбінація талідоміда або бортезоміба з мелфаланом та преднізолоном стали новим стандартом лікування для хворих похилого віку, яким не показано проведення трансплантації [11, 28, 36]. Також одною з альтернатив для цих хворих є комбінація

леналідоміда з низькими дозами дексаметазона [30]. У молодих пацієнтів нові препарати включаються в алгоритм лікування як препарати індукційної терапії перед АТСГК та консолідуючої та підтримуючої — після.

Комбінація талідоміда з високими дозами дексаметазона (ТД) демонструє більш високу ефективність порівняно зі старим стандартом МП, однак токсичність лікування та його переривання були частішими у випадку застосування ТД. Комбінація мелфалан-преднізолон-талідомід (МПП) порівнювалась з МП в шести рандомізованих дослідженнях, причому п'ять з них продемонстрували збільшення тривалості періоду безрецидивної виживаності, чотири — збільшення рівня загальної виживаності [2, 10, 16, 27, 38, 39].

Також позитивними виявились спроби лікування первинних пацієнтів з ММ комбінацією талідомід/дексаметазон — дослідники отримали рівень відповіді, який досягав 92 %, використовуючи в якості показника регресії зменшення рівня парапротеїнів на 25 % [29]. Також обнадійливі результати отримані при застосуванні похідних талідоміду, які мають меншу токсичність [33, 40].

Останнім часом проводяться дослідження нового препарату — інгібітора протеасом — бортезоміба, який вважається одним з найперспективніших цитостатичних агентів для лікування хворих на ММ. Проведено декілька клінічних досліджень (II фаза), в яких загальний рівень відповіді становив 35 %, а стабілізація процесу досягнута у 24 % хворих [18, 32].

Комбінація бортезоміба та дексаметазона також продемонструвала досить високу ефективність та безпечність при лікуванні пацієнтів різних вікових груп [17]. Однак зустрічаються випадки тяжкої (III – IV ступеня) нейтропенії та периферичної полінейропатії. Комбінація бортезоміб-мелфалан-преднізолон (БМП) вивчається як альтернативна опція для пацієнтів похилого віку. За результатами III фази дослідження Velcade as Initial Standard Therapy (VISTA), в якому порівнювались МП з БМП виявили, що частота повної регресії, часу до прогресування та виживаність буди достовірно вище при застосуванні БМП [22, 35]. Гематологічна токсичність була ідентичною в обох групах пацієнтів, однак при додаванні бортезоміба суттєво збільшувалась частота виникнення периферичної сенсорної нейропатії та гастроінтестинальної токсичності III – IV ступеня. При аналізі даних лікування хворих субгруп було виявлено, що дуже важливим критерієм є досягнення повної регресії, незалежно від застосованої схеми. У пацієнтів, у яких була отримана повна регресія, спостерігався довший термін до прогресування та термін до проведення наступної терапії, однак не було отримано різниці в рівні загальної виживаності. На теперішній час також вивчаються можливості комбінацій бортезоміба з талідомідом, зміни режиму застосування бортезоміба на щотижневий,

останнє дозволяє суттєво знизити токсичність лікування [5].

Оскільки ММ походить з кістковомозкового клітинного пулу, характерною ознакою розповсюджених стадій цього захворювання є активізація остеолітичної ланки кісткового обміну та, як наслідок, утворення у плоских кістках множинних вогнищ остеолізу.

Таке своєрідне поширення процесу може спричинити ряд ускладнень, які здатні значно погіршити якість життя хворого або становити безпосередню загрозу життю:

- Больовий синдром
- Патологічні переломи
- Синдром компресії спинного мозку
- Синдром гіперкальціємії.

Враховуючи переважання літичного компонента, велику роль в лікуванні пацієнтів з ММ відіграють бісфосфонати, які запобігають виникненню ускладнень з боку скелета, покращують якість життя хворих, збільшують виживаність. Мієлома хвороба характеризується значним підвищенням активності та проліферації остеокластів, яке виникає внаслідок вивільнення факторів, здатних стимулювати активність остеокластів, які локально синтезуються в кістковомозковому мікрооточенні пухлинними та непухлинними клітинами.

Ранні дослідження ефективності застосування бісфосфонатів при лікуванні хворих на мієлому включали невелику кількість пацієнтів. У переважній більшості хворих спостерігали зменшення болю та відновлення (зживлення) літичних вогнищ. Після цього було проведено чотири великих рандомізованих дослідження ефективності довготривалого застосування бісфосфонатів при лікуванні пацієнтів з мієломою хворобою, два з яких були присвячені застосуванню клодронату. В одному з них, виконаному в Фінляндії, 336 хворих із вперше встановленим діагнозом мієломної хвороби отримували щоденно перорально клодронат (у дозі 2400 мг) або плацебо як доповнення до мелфалану та преднізолону. Спостерігалось достовірне зменшення вираженості больового синдрому та відсотку хворих, у яких розвинулись нові літичні вогнища (24 проти 12 %) серед пацієнтів, які отримували клодронат. Однак дослідники не спостерігали різниці у застосуванні хворими анальгетиків, частоті виникнення гіперкальціємії та патологічних переломів [20].

В іншому дослідженні 157 хворих на мієлому, які раніше не отримували лікування, проводили терапію із застосуванням внутрішньовенного введення мелфалану, перорального преднізолону та клодронату (1600 мг), а хворі контрольної групи не отримували бісфосфонатів. При цьому було продемонстровано збільшення кількості хворих, у яких був повністю припинився больовий синдром, а також хворих, які відмовлялись від анальгетиків на фоні застосування клодронату. Однак різниці у частоті виникнення скелетних ускладнень між обома групами отримано не було [15].

Одне з найбільших досліджень було проведено в Великій Британії — UK Medical Research Council Myeloma VI Trial — із залученням 536 хворих. В групі хворих, які отримували клодронат у дозі 1600 мг, спостерігалось достовірне зменшення частоти переломів хребців порівняно з групою плацебо (38 проти 55 %) та позахребцевих переломів (5,1 проти 13,2 %), а також загального зменшення зросту пацієнтів (2 проти 3,4 см). На думку авторів дослідження застосування бісфосфонатів показано всім хворим одночасно з початком хіміотерапії, незалежно від наявності радіологічно підтверджених вогнищ остеолізу. При тривалому спостереженні за хворими (в середньому 8,6 року) відмічено збільшення показника тривалості життя (до 59 проти 37 міс) при застосуванні клодронату серед хворих, без переломів на момент встановлення діагнозу [23].

При порівнянні ефективності памідронату та золедронату у хворих з літичним ураженням кісток (з 280 хворих — 40 % хворих на ММ) була продемонстрована приблизно однакова здатність обох препаратів запобігати виникненню ускладнень з боку скелету [3]. В іншому великому рандомізованому дослідженні (1130 хворих на метастатичний рак молочної залози та 513 — на ММ) продемонстрована ізоефективність щомісячного застосування памідронату у дозі 90 мг та золедронату у дозі 4 мг у хворих на ММ за показниками терміну виникнення першого ускладнення з боку кісток та частоти їх виникнення протягом 13 міс. Застосування золедронату у дозі 8 мг супроводжувалося дещо вищою частотою виникнення ушкодження нирок [34].

Таким чином, згідно рекомендаціям Guidelines Committee of the UK Myeloma Forum, тривала терапія бісфосфонатами, в тому числі пероральне застосування клодронату, при проведенні хіміотерапії вважається доцільним у всіх хворих на мієломну хворобу, незалежно від наявності чи відсутності кісткових вогнищ [13].

Також велике значення у лікуванні кісткових ускладнень у хворих на ММ мають хірургічні втручання, в першу чергу для запобігання та корекції нестабільності хребта та декомпресії спинного мозку внаслідок патологічних переломів. В останні роки перевага надається черезшкірній вертебропластиці, проведення якої забезпечує швидке знеболення та запобігає колапсу хребців [7, 24, 37].

Оскільки ММ є відносно чутливою до променевої терапії (ПТ), то її вважають прийнятною формою локального лікувального впливу на літичні вогнища з вираженим больовим синдромом, особливо при ураженні хребців та наявності компресії спинного мозку або нервових корінців. ПТ також ефективна у якості додаткового впливу при хірургічному лікуванні наслідків патологічних переломів [13, 24]. В дослідженні, виконаному в M.D. Anderson Cancer Center (Техас, США) показано, що дистанційна променева терапія є ефективним самостійним засобом лікування больового

синдрому та корекції нестабільності хребта у хворих з локалізацією літичних вогнищ у шийному відділі хребта [31].

Схематичний алгоритм лікування хворих з вперше виявленою мієломою наведено на рис. 2 [13, 24].

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Altekruse S.F., Kosary C., Krapcho M. et al. // Bethesda, MD: National Cancer Institute — 1975–2007 — SEER Cancer Statistics Review.
2. Beksac M., Haznedar R., Firatli-Tuglular T. et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group // Eur. J. Haematol. — 2011. — Vol. 86. — P. 16–22.
3. Berenson J.R., Rosen L.S., Howell A. et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases // Cancer. — 2001. — Vol. 91. — P. 1191–1200
4. Brenner H., Gondos A., Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma // Blood. — 2008. — Vol. 111. — P. 2521–2526.
5. Bringhen S., Larocca A., Rossi D. et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients // Blood. — 2010. — Vol. 116. — P. 4745–4753.
6. Cavo M., Baccarani M. The changing landscape of myeloma therapy // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 1076–1078.
7. Cotten A., Boutry N., Cortet B. Percutaneous vertebroplasty: State of the art // Radiographics. — 1998. — Vol. 18. — P. 311–320
8. Desikan R., Munshi N., Zeldis J. et al. Activity of thalidomide (THAL) in multiple myeloma (MM) confirmed in 180 patients with advanced disease // Blood. — 1999. — Vol. 94. — P. 2685a
9. Dimopoulos M.A., Zervas K., Kouvatseas G. et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — P. 991–995
10. Facon T., Mary J.Y., Hulin C. et al. Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 1209–1218.
11. Facon T., Mary J.Y., Hulin C. et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 1209–1218.
12. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0., Lyon: IARC Press. — 2004.
13. Guidelines Committee of the UK Myeloma Forum on behalf of the UK Myeloma Forum. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines: Diagnosis and management of multiple myeloma // Br. J. Haematol. — 2001. — Vol. 115. — P. 522–540
14. Hallek M., Leif Bergsagel P, Anderson K.C. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process // Blood. — 1998. — Vol. 91. — P. 3–11
15. Heim M.E., Clemens M.R., Queisser W. et al. Prospective randomized trial of dichloromethylene bisphosphonate (clodronate) in patients with multiple myeloma requiring treatment: a multicenter study // Onkologie. — 1995. — Vol. 18. — P. 439–448.
16. Hulin C., Facon T., Rodon P. et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 3664–3670.
17. Jagannath S., Durie B.G.M., Lee W.J. et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in

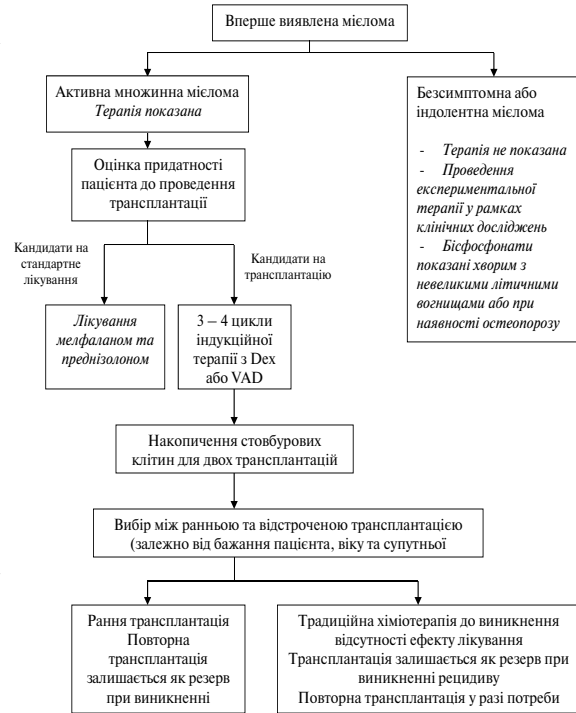


Рис. 2. Алгоритм лікування пацієнтів із вперше виявленою множинною мієломою.

Dex – дексаметазон, VAD – вінкристин, доксорубіцин, дексаметазон

combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma // Br. J. Haematology. — 2009. — Vol. 146. — P. 619–626.

18. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase II multicenter randomized study of the proteasome inhibitor bortezomib (VELCADETM, formerly PS-341) in multiple myeloma patients relapsed after front-line therapy // Blood. — Vol. 100. — P. 812–819.
19. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple Myeloma // N. England J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 1860–1873.
20. Lahtinen R., Laakso M., Palva I. et al. Randomized, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1049–1052.
21. Ludwig H., Durie B.G., Bolejack V. et al. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group // Blood. — 2008. — Vol. 111. — P. 4039–4047.
22. Mateos M.V., Richardson P.G., Schlag R. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 2259–2266.
23. McCloskey E.V., Dunn J.A., Kanis J.A. et al. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma // Br. J. Haematol. — 2001. — Vol. 113. — P. 1035–1043
24. Multiple Myeloma /Richardson P.G., Anderson K.C., eds. London, Chicago: Remedica Publishing, 2004. — 198 p.
25. Munshi N., Wilson C., Penn J. et al. Angiogenesis in newly diagnosed multiple myeloma (MM): poor prognosis with increased microvessel density (MVD) in bone marrow biopsies (BMBX) // Blood. — 1998. — Vol. 92. — P. 400a
26. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 3832–3842

27. Palumbo A., Brinchen S., Liberati A.M. et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial // *Blood*. — 2008. — Vol. 112. — P. 3107–3114.
28. Palumbo A., Giaccone L., Bertola A. et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma // *Haematologica*. — 2001. — Vol. 86. — P. 399–403
29. Rajkumar S., Hayman S., Gertz M. et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone (THAL/DEX) for newly diagnosed myeloma (MM) // Program and abstracts of the 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 7–11, 2001; Orlando, Florida. — Abs. 3525
30. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial // *Lancet Oncol*. — 2010. — Vol. 11. — P. 29–37.
31. Rao G., Ha C.S., Chakrabarti I. et al. Multiple myeloma of the cervical spine: treatment strategies for pain and spinal instability // *J. Neurosurg. Spine*. — 2006. — Vol. 5. — P. 140–145.
32. Richardson P., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase II multicenter study of bortezomib in multiple relapsed, refractory myeloma // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 2609–2617.
33. Richardson P., Schlossman R., Hideshima T. et al. A phase I study of oral CC5013, an immunomodulatory thalidomide (Thal) derivative, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM) // Program and abstracts of the 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 7–11, 2001; Orlando, Florida. — Abs. 3225
34. Rosen L.S. Gordon D., Kaminski M. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. // *Cancer*. — 2003. — Vol. 98. — P. 1735–1744.
35. San Miguel J.F., Schlag R., Khuageva N.K. et al. VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 906–917.
36. Singhal S., Mehta J., Desikan R. et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 1565–1569
37. Tong F.C., Cloft H.J., Joseph G.J., Rodts G.R., Dion J.E. Transoral approach to cervical vertebroplasty for multiple myeloma. // *Am. J. Roentgenol.* — 2000. — Vol. 175. — P. 1322–1324
38. Waage A., Gimsing P., Fayers P. et al. Nordic Myeloma Study Group. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma // *Blood*. — 2010. — Vol. 116. — P. 1405–1412.
39. Wijermans P., Schaafsma M., Termorshuizen F. et al. Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 3160–3166.
40. Zangari M., Tricot G., Zeldis J. et al. Results of phase I study of CC-5013 for the treatment of multiple myeloma (MM) patients who relapse after high dose chemotherapy (HDCT) // Program and abstracts of the 43rd Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 7–11, 2001; Orlando, Florida. — Abs. 3226.